Aus dem Institut für Physiologische Chemie II
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. W. Staib

Einfluß von Kastration und Anabolica-Gabe auf Stoffwechselwirkungen Glucocorticoide an der Skelettmuskulatur adrenalektomierter Ratten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Thilo Wagner

Düsseldorf 1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543909_0050

Aus dem Institut für Physiologische Chemie II
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. W. Staib

Einfluß von Kastration und Anabolica-Gabe auf Stoffwechselwirkungen Glucocorticoide an der Skelettmuskulatur adrenalektomierter Ratten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Thilo Wagner

Düsseldorf 1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. H.T. Brüster

Referent
gez.: Priv.Doz. Dr. M. Schwenen

Korreferent
gez.: Prof. Dr. H.-K. Kley

Abkürzungsverzeichnis

ACD	Na-Citrat-Glucose-Stabilisator nach USP
ADX	adrenalektomierte Tiere
B	Betamethasonbehandlung
K	zusätzlich kastrierte Tiere
KRB-Puffer	Krebs-Ringer-Bicarbonat-Puffer
L	Langzeitbehandlung ($5^1/_2$ Tage)
NaCl	NaCl-Applikation
Norm	normale, unbehandelte Tiere
Ö	Öl-Behandlung (Sesamöl)
P	Primobolan^R (= in Sesamöl gelöstes Metenolonacetat) -Behandlung
USPE	US-Pharmakopoe-Einheiten

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	4
2.1. Tiere	4
2.2. verwendete Pharmaka	4
2.3. Vorbehandlung der Versuchstiere	5
2.4. Messungen während der Behandlung	6
2.5. Hinterkörperpräparation	6
2.6. Zusammensetzung des Perfusionsmediums	8
2.7. Perfusionskontrolle	9
2.8. Perfusionsablauf und Probenentnahme	9
2.9. Analysenmethoden	10
2.10. mathematische Auswertung und statistische Analyse	12
2.10.1. Bestimmung der perfundierten Muskelmasse	12
2.10.2. Bilanzierung von Aufnahme- und Freisetzungsraten	13
2.10.3. Statistik	14
3. In-vivo-Befunde und Kontrollparameter der Perfusionen	15
3.1. Befunde während des Behandlungszeitraums	15
3.1.1. Tiergewichte	15

Seite

3.1.2. Wachstum der Samenblasen 17

3.1.3. Blutglucose 18

3.2. Kontrollparameter der Perfusion 19

4. Ergebnisse der Perfusionen 23

4.1. Glucoseaufnahme und Metaboliten des Glucosestoffwechsels 23

4.1.1. Glucoseaufnahme 23

4.1.2. Lactat 24

4.1.3. Pyruvat 26

4.1.4. Glykogen 28

4.2. Aminosäurenfreisetzung aus der Muskulatur 29

4.2.1. Alanin 29

4.2.2. Glutamin 32

Zusammenfassung der Ergebnisse 34

5. Diskussion 35

5.1. Der isolierte Hinterkörper als Untersuchungsobjekt 35

5.2. Die hormonelle Behandlung 35

5.3. Betamethasonwirkungen auf die Skelettmuskulatur adrenalektomierter Ratten 37

a) Wirkungen während der Vorbehandlungsphase in vivo 37

1. Betamethasonwirkung auf das Körpergewicht 37

Seite

2. Wirkung auf die Blutglucose in vivo 37

b) Perfusionsexperimente 38

1. Glucocorticoidwirkung auf den Glucosestoffwechsel der Muskulatur 38

1.1. Glucoseutilisation 38

1.2. Lactat- und Pyruvat-Bildung 39

1.3. Wirkung auf den Glykogengehalt des M. gastrocnemius 40

2. Glucocorticoidwirkungen auf die Alanin- und Glutaminfreisetzung aus der Muskulatur 41

2.1. Alanin 42

2.2. Glutamin 43

5.4. Anabolicawirkung auf den Skelettmuskel adrenalektomiert-kastrierter Ratten 44

a) Wirkungen während der Vorbehandlungsphase in vivo 45

1. Metenolonacetatwirkung auf das Körpergewicht 45

2. Anabolicumwirkung auf die Samenblasen 46

3. Wirkung auf die Blutglucose in vivo 46

b) Perfusionsexperimente 47

1. Anabolicawirkung auf den Glucosestoffwechsel während der Perfusion 47

1.1. Glucoseutilisation 47

1.2. Lactat- und Pyruvatbildung 48

1.3. Wirkung auf den Glykogenspiegel 49

Seite

2. Anabolicawirkung auf die Alanin- und Glutaminfreisetzung aus der Muskulatur 49

2.1. Alanin 50

2.2. Glutamin 53

5.5. Wirkung der gleichzeitigen Gabe von Glucocorticoid und Anabolicum auf die Muskulatur 53

a) Wirkungen während der Vorbehandlungsphase in vivo 54

1. Körpergewicht 54

2. Wachstum der Samenblasen 54

3. Blutglucose 55

b) Perfusionsexperimente 55

1. Glucosestoffwechsel 55

1.1. Glucoseutilisation 55

1.2. Lactat- und Pyruvatbildung 56

1.3. Glykogengehalt des M. gastrocnemius 56

2. Alanin- und Glutaminfreisetzung aus der Muskulatur 57

2.1. Alanin 58

2.2. Glutamin 59

6. Zusammenfassung 60

Schluß 62

Literatur 63

Anhang, Datentabellen 76

1. Einleitung

Von klinisch-therapeutischem und pathophysiologischem Interesse sind seit langem Substanzen, die den Proteinumsatz der Skelettmuskulatur, dem Hauptorgan der Speicherung und Freisetzung von Aminosäuren, beeinflussen. Besondere Beachtung in dieser Hinsicht haben Androgene und Glucocorticoide gefunden.

Androgene führen im wachsenden Organismus zu einer gesteigerten Gewichtszunahme der Muskulatur (30, 56,59). Durch die Förderung der Proteinsynthese wird die Aminosäurenretention erhöht und die Stickstoffbilanz des Körpers positiv (79). Eine ähnliche Wirkung auf den Proteinumsatz wird auch den von den Androgenen abzuleitenden "Anabolica" zugeschrieben (3,13,55).

Glucocorticoide auf der anderen Seite wirken katabol. Sie hemmen die Proteinsynthese (15,113) und steigern, zumindest langfristig, die Proteolyse (79). Daraus resultiert eine Abnahme der Muskelmasse und des Körpergewichts (79).

Als eine biochemische Grundlage der Wirkung dieser Hormone auf die Skelettmuskulatur kann der Nachweis spezifischer Hormonrezeptoren angesehen werden; er ist in den letzten Jahren sowohl für Glucocorticoide (77) als auch für Testosteron und Dihydrotestosteron gelungen (62,80). Damit sind direkte Glucocorticoid- und Androgen- bzw. Anabolica-Wirkungen auf das Muskelgewebe wahrscheinlich. Darüberhinaus gibt es Hinweise, daß sich die "spezifischen" Rezeptoren ebenso von der jeweils anderen Hormonklasse abdecken lassen (79,80), allerdings mit geringerer Affinität.

Dies führt zu der Frage, in welchem Umfang Einzeleffekte der Hormone auf die Muskulatur bei gleichzeitiger Applikation von Substanzen beider Hormonklassen abgeschwächt oder aufgehoben werden. Ein klinischer Hinweis auf die Möglichkeit derartiger Wechselwirkungen könnte die Beobachtung sein, daß der bei einer Langzeittherapie mit Glucocorticoiden zu beobachtende Muskelabbau durch gleichzeitige Anabolicagabe aufzuheben war (55,125).

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, die Einzeleffekte von Glucocorticoiden und Anabolica und deren wechselseitige Einflüsse auf typische Stoffwechselparameter eines repräsentativen Muskelpräparates zu untersuchen. Ein besonderer Aspekt war dabei die hormonelle Modulation der Freisetzung von Aminosäuren, unter denen die "Leitaminosäuren" der Muskulatur, Alanin und Glutamin, quantitativ die wichtigste Rolle spielen. Darüberhinaus sollte geklärt werden, welche Bedeutung beide Hormone für den Kohlenhydratumsatz dieses Gewebes haben. Während eine entsprechende Glucocorticoidwirkung seit langem diskutiert wird, kann ein Androgen- bzw. Anabolica-Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel des Muskels bisher nicht sicher beurteilt werden. Vereinzelte Befunde sprechen jedoch dafür, daß auch diese Hormone eine Wirkung auf die muskuläre Glucoseaufnahme haben (6,35).

Um die angesprochenen Fragen zu klären, wurde die Methode der isolierten Hinterkörperperfusion der Ratte gewählt. Mit diesem Verfahren ist es möglich, etwa 40% der Körpermuskulatur über einen längeren

Zeitraum in vitro zu untersuchen.
Für die vorausgehende mehrtägige Hormonsubstitution wurden adrenalektomierte und adrenalektomiert-kastrierte Ratten verwendet. Als Glucocorticoid wurde dabei Celestan^{R} eingesetzt, die "anabole" Behandlung erfolgte mit Primobolan^{R}.

2. Material und Methoden

2.1. Tiere

Für die Versuche wurden männliche Albinoratten (Wistar-Stamm, Tierversuchsanlage der Universität Düsseldorf) verwendet. Die Tiere erhielten Standardnahrung (Al omin 1314, Altrogge, Lage) und Wasser ad libitum; nach der Adrenalektomie wurde das Trinkwasser mit Kochsalz (0.9g NaCl/dl) angereichert.

2.2. verwendete Pharmaka

a) Glucocorticoid: Betamethason (9α-Fluoro-11β, 17,21-trihydroxy-16β-methyl-1,4-pregnandien-3,20-dion als Dinatriumphosphat; Celestan^{R}, Byk Essex, München)
b) Anabolicum: Metenolonacetat (17β-Hydroxy-1-methyl-5-androst-1-en-3-on als Natriumacetat, gelöst in Sesamöl; Primobolan^{R}, Schering AG, Berlin)
c) Sesamöl (Schering AG, Berlin)
d) sterile physiologische Kochsalzlösung für Kontrollinjektionen
e) Hexobarbital-Natrium (Methyl-cyclohexenyl-methyl-barbitursäure als Natriumsalz; Evipan-Natrium^{R}, Bayer, Leverkusen)
f) Heparin (Liquemin^{R}25000, Natriumheparinat; Hoffman-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen)
g) ACD-Stabilisator zur Rinderblutkonservierung: Biostabil^{R} (Biotest, Frankfurt)
h) Ampicillin (Binotal^{R}, D-α-Aminobenzylpenicillin als Natriumsalz; Bayer, Leverkusen).

2.3. Vorbehandlung der Versuchstiere

Sechs Tage vor den Hinterkörperperfusionen wurden alle Ratten in Hexobarbitalnarkose von dorsal bilateral adrenalektomiert (ADX) und gegebenenfalls transscrotal kastriert (ADX-K). Die weiteren Behandlungsformen der einzelnen Versuchsreihen sind Tab.1 zu entnehmen.

ohne Betamethason	ADX + L 2 × 0,1 ml/d 0,9% NaCl	ADX-K + L 2 × 0,1 ml/d 0,9% NaCl	ADX-K+ÖL 2 × 0,25 ml/d Sesamöl	ADX-K+PL 2 × 5 mg/d Primobolan^R
mit Betamethason	ADX+BL 2×1 mg/kg×d (+1×5mg kg) Celestan^R	ADX-K+BL 2×1mg/kg×d (+1×5mg/kg) Celestan^R	ADX-K+ÖL+BL Sesamöl + Celestan^R	ADX-K+PL+BL Primobolan^R +Celestan^R

Tab.1: Behandlung der Versuchstiere. Alle Injektionen erfolgten subcutan, bei den mit Betamethason behandelten Tieren am 6. Tag einmal intraperitoneal. Bei den doppelt behandelten Ratten (z.B.: ADX-K +PL+BL) wurden die Hormone getrennt an unterschiedlichen Stellen injiziert.
Verwendete Abkürzungen: ADX adrenalektomiert, ADX-K adrenalektomiert-kastriert, +L Langzeitbehandlung (wenn nicht näher bezeichnet: mit NaCl-Injektionen), +ÖL mit Sesamöl, +PL mit Primobolan^R, +BL mit Betamethason behandelt.

2.4. Messungen während der Behandlung

Die Tiere wurden täglich gewogen und die Blutglucosekonzentration mit dem Ames^{R}-Dextrostix-Eyetone-Reflektometersystem (Miles GmbH, Frankfurt) am Adrenalektomietag (Tag 0), sowie am 1.,3.,5. und 6. Behandlungstag bestimmt.
Den Ratten wurde am fünften Behandlungstag morgens die Nahrung entzogen, so daß sie bei Perfusionsbeginn 24 h gefastet hatten.

2.5. Hinterkörperpräparation

Am sechsten Behandlungstag wurden die Tiere perfundiert.
Die Operationstechnik richtete sich im wesentlichen nach den Angaben von Ruderman et al. (100). Nach medianer Eröffnung der Bauchhöhle wurden die Bauchwandgefäße, die von der Aorta und Vena cava abdominalis abgehenden Gefäße, sowie die Ureteren unterbunden. Beckenorgane und Magen-Darm-Paket wurden entfernt. Schließlich wurden die Aorta und Vena cava inferior mit Braunülen^{R} (B.Braun, Melsungen) oberhalb der Bifurkation der Gefäße kanüliert, so daß das Perfusionsmedium die Muskulatur des Beckens und der Hinterbeine durchströmte. Um neurale Einflüsse über das Rückenmark und Mediumverluste in den oberen Körperabschnitt auszuschließen, wurde der Körper der Ratte in Höhe der unteren Nierenpole durch eine kleine Metallstange abgeklemmt (Abb.1).
Zwischen der Kanülierung der Gefäße und dem Anschluß an die Vorperfusion mit 70 ml Perfusionsmedium zur Ausspülung körpereigenen Blutes lagen

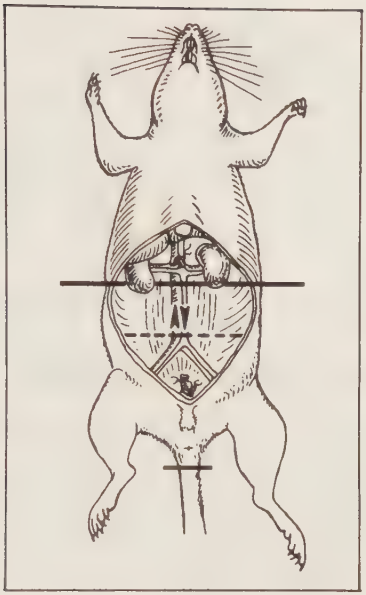

Abb.1: Der perfundierte Bereich des Rattenkörpers bei der Hinterkörperperfusion erstreckt sich von der Bifurkation der großen Gefäße abwärts (gestrichelte Linie). Mit der Hinterkörperperfusion werden etwa 40% der Körpermuskulatur der Ratte erfaßt.

jeweils etwa 1-3 min Anoxie. Im Anschluß daran erfolgte die rezirkulierende Perfusion mit anfänglich 100 ml Medium.

Das Perfusionssystem war in einer geschlossenen Kammer mit konstanter Temperatur von 37°C untergebracht. Das Perfusionsmedium wurde mit Carbogen (95% O_2, 5% CO_2) begast, durch einen Scheibenoxygenator oxygeniert und mittels einer Rollerpumpe

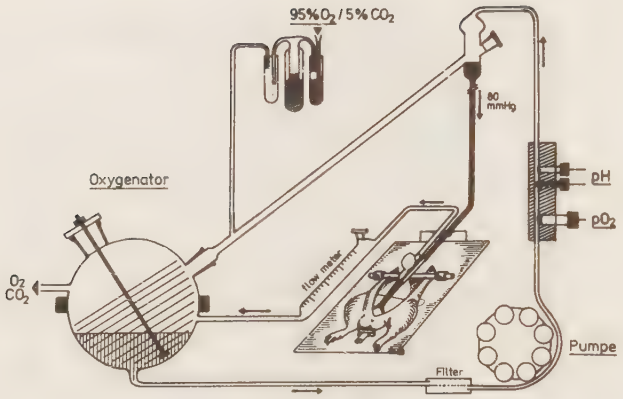

Abb.2: Schematische Darstellung des Perfusionssystems:
Das Perfusat wird vom Scheibenoxygenator aus über eine Rollerpumpe in ein kleines Überlaufgefäß gepumpt, von wo es in den Hinterkörper einströmt. Über die Vena cava kehrt es nach Passage eines Flowmeters in den Oxygenator zurück.

(Desaga, Heidelberg) transportiert (Abb.2).

2.6. Zusammensetzung des Perfusionsmediums

Das halbsynthetische Medium auf der Basis von Krebs-Ringer-Bicarbonat-Puffer (KRB,61) enthielt: 1-3 Tage alte Rindererythrocyten (Schlachthof Düsseldorf) als Sauerstoffträger. Diese wurden zuvor zweimal mit 0.9 %iger NaCl-Lösung und zweimal mit KRB-Puffer gewaschen. der Hämoglobingehalt wurde auf 10 g/dl (Hämatokrit von etwa 28 %) eingestellt.
Weitere Zusätze waren: 4 g/dl Rinderserumalbumin (Cohn-Fraktion V, Pentex/Miles GmbH, Frankfurt, in KRB-Puffer gelöst, zweimal 24 h gegen KRB-

Puffer dialysiert); 11 mmol/l D-(+)-Glucose (α-D-Glucose p.a., Serva 22700, Heidelberg); 0.15 mmol/l Natrium-Pyruvat (Merck 6619); 5000 USPE/dl Heparin als Natriumheparinat (Liquemin^{R}25000; Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) und etwa 0.7-1.5 mmol/l L-(+)-Lactat aus den Erythrocyten. Durch Zugabe von $NaHCO_3$ wurde der pH des zirkulierenden Mediums vor Beginn der Perfusion auf 7.35-7.45 eingestellt.

2.7. Perfusionskontrolle

Während der Perfusion wurden pH- und pO_2-Werte des Mediums kontinuierlich registriert (Acid Base Digital Analyser PHM 72; Radiometer Kopenhagen, Dänemark). Die Durchflußrate durch das Präparat konnte mit Hilfe eines Flowmeters in der venösen Abflußbahn gemessen werden und betrug durchschnittlich 13-16 ml Medium/min x 30 g Muskulatur (siehe Tabellenanhang).

2.8. Perfusionsablauf und Probenentnahme

Nach der Hinterkörperpräparation (etwa 25 min) wurde das Präparat mit 70 ml Medium ausgespült (Einwegperfusion) und dann an das Rezirkulationssystem angeschlossen. Es folgte eine Äquilibrierungsphase von 10 Minuten, bevor zu Beginn der einstündigen Messphase (Nullzeitpunkt) die ersten 7 ml Medium zur Substratanalyse entnommen wurden. Weitere Proben von 7 ml Medium wurden nach 30 und 60 Minuten Perfusion gewonnen; in zusätzlichen Proben wurde der arterielle und venöse O_2-Gehalt mit einem elektro-

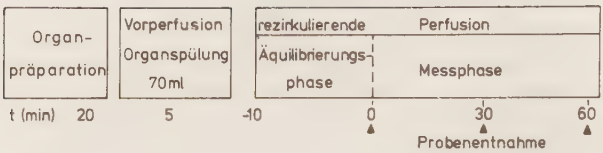

Abb.3: Zeitlicher Ablauf der Perfusion

chemischen Verfahren bestimmt (Lex-O_2-Con; Lexington Instruments Corp., Waltham, Mass., USA). Den zeitlichen Ablauf der Perfusion zeigt Abb.3. Am Ende der Perfusion wurden beide Mm. gastrocnemii zur Metabolit- und Glykogen-Bestimmung im Frierstop-Verfahren entnommen.

2.9. Analysenmethoden

a) Glucose

Die Werte wurden doppelt bestimmt, einmal mit einem Glucoseanalysator (YSI Modell 23A Glucose Analysator; Yellow Springs Instruments, Schlag, Bergisch Gladbach) direkt während der Perfusion, zum anderen aus dem Überstand nach Enteiweißung von 0.5 ml Medium mit 5 ml 0.33 N $HClO_4$ durch die Glucoseoxidasemethode (GOD-Perid; TC 15756, Boehringer Mannheim GmbH) nach Werner et al. (127).

b) Lactat

Nach Enteiweißung von 0.5 ml Medium mit 1 ml 1N $HClO_4$ und Neutralisation des Extrakts mit KOH erfolgte die Bestimmung mit Lactatdehydro-

genase und NAD^+ nach Gutmann und Wahlefeld (43).

c) Pyruvat

1 ml Medium wurde mit 1 ml 1N $HClO_4$ enteiweißt, mit KH_3PO_4-Lösung neutralisiert und mit Lactatdehydrogenase und NADH (TC15973, Boehringer Mannheim GmbH) nach Czok und Lamprecht (23) analysiert.

d) Alanin

1 ml Medium wurde mit 3 ml 0.6N $HClO_4$ enteiweißt und der Alaningehalt im neutralen Extrakt mit Alanindehydrogenase nach Williamson (128) ermittelt.

e) Glutamin / Glutamat

2 ml Medium wurden mit 2 ml 1N $HClO_4$ deproteinisiert und mittels Glutamindehydrogenase und Glutaminase im neutralen Extrakt nach Bernt, Bergmeyer und Lund (9,73) analysiert.

f) Muskelmetabolite

Der in flüssigem Stickstoff tiefgefrorene rechte M. gastrocnemius wurde mit einem Mikrodismembrator (B.Braun, Melsungen) pulverisiert und mit einem etwa achtfachen Volumen 0.6N $HClO_4$ extrahiert. Aus dem neutralen Überstand wurden dann analog zu den Mediumanalysen die Lactat-, Pyruvat- und Alaninkonzentrationen ermittelt.

g) Glykogen

Nach Auflösung des Muskels mit 30 %iger KOH erfolgte die Fällung des Glykogens in 70 %igem

Äthanol unter Zusatz von 0.3 % (w/v) LiCl und danach die Analyse mit der Anthronmethode nach Seifter et al. (109).

h) Hämoglobin

Die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration für die Herstellung des Perfusionsmediums erfolgte nach Betke und Savelsberg (10).

2.10. Mathematische Auswertung und statistische Analyse

2.10.1. Bestimmung der perfundierten Muskelmasse

Um die Stoffwechselgrößen des Hinterkörpers auf einheitliche 30 g Muskulatur beziehen zu können, wurde in separaten Experimenten die Gewebezusammensetzung des perfundierten Hinterkörpers bestimmt (Gewichtsermittlung und Entfernung der Haut und des sichtbaren Fettgewebes, Auflösung der Muskulatur in 30 %iger KOH und anschließendes Auswiegen der Knochen).
Aus den Messungen ergab sich für die adrenalektomierten und mit Betamethason behandelten Tiere (ADX +BL), daß bei einem Körpergewicht von 180 g im Mittel 30 g Muskulatur perfundiert wurden. Für alle anderen Reihen war ein "mittleres 30 g-Gewicht" (mG) der perfundierten Muskulatur bei einem Körpergewicht von 175 g zu messen. Da die Gewichte der verwendeten Ratten in der entsprechenden Größenordnung lagen, wurde als einheitliche Bezugsgröße "30 g Muskulatur" gewählt.

2.10.2. Bilanzierung von Aufnahme- und Freisetzungsraten

Die Aufnahme- bzw. Freisetzungsraten der untersuchten Metabolite durch den perfundierten Hinterkörper berechnet sich wie folgt:

$$P_{0-60} = \frac{mG}{KG} \left[V_{30}(C_{30}-C_0) + V_{60}(C_{60}-C_{30}) \right]$$

Dabei sind :

P_{0-60} : Aufnahme oder Freisetzung eines Substrates während 60-min-Perfusion in µmol/30 g Muskulatur x h,

mG : Tiergewicht, bei dem im Mittel 30 g Muskulatur perfundiert werden,

KG : Körpergewicht des perfundierten Tieres am Perfusionstag in g,

V_{30}/V_{60} : Volumen des Mediums in ml (zum Perfusionszeitpunkt 30/60 min)

$C_0/C_{30}/C_{60}$: Metabolitkonzentrationen in µmol/ml zu den angegebenen Zeitpunkten.

Der Sauerstoffverbrauch berechnete sich nach:

$$P = \frac{mG}{KG} \times F \times \frac{AVD}{22.4}$$

Hier sind :

P : Sauerstoffverbrauch in µmol/min x 30 g Muskulatur,

mG : Tiergewicht, bei dem im Mittel 30 g Muskulatur perfundiert werden,

KG : Körpergewicht des perfundierten Tieres am Perfusionstag in g,

F : mittlere Durchflußrate durch den Hinterkörper in ml Medium/min,

AVD : arterio-venöse O_2-Differenz in ml O_2/l Medium

2.10.3. Statistik

Signifikanzen wurden mit dem t-Test nach Student (117) geprüft. Als Signifikanzgrenze des zweiseitigen Testverfahrens galt $p < 0.05$ (130). Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung des Mittelwertes ($\bar{x} \pm s_{EM}$) angegeben.

3. In-vivo-Befunde und Kontrollparameter der Perfusionen

3.1. Befunde während des Behandlungszeitraums

3.1.1. Tiergewichte

Die Tiere wurden während der sechstägigen Behandlung jeden Morgen gewogen und die Gewichte um die jeweiligen Hodengewichte korrigiert, um kastrierte und unkastrierte Ratten miteinander vergleichen zu können.
Ein deutlicher gewichtssenkender Betamethasoneffekt

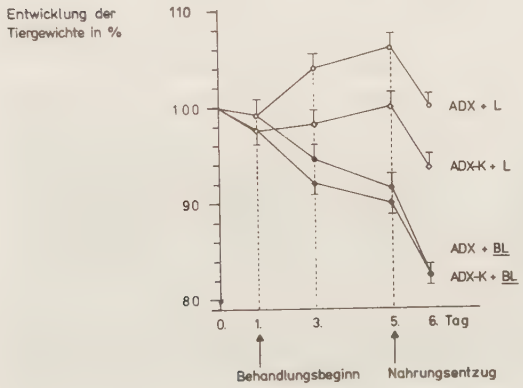

Abb.4a: Entwicklung der Tiergewichte in % der jeweiligen Ausgangsgewichte.
Verwendete Abkürzungen: ADX adrenalektomiert, ADX-K adrenalektomiert-kastriert, +L mit NaCl-Injektionen, +BL mit Betamethason langzeitbehandelt.

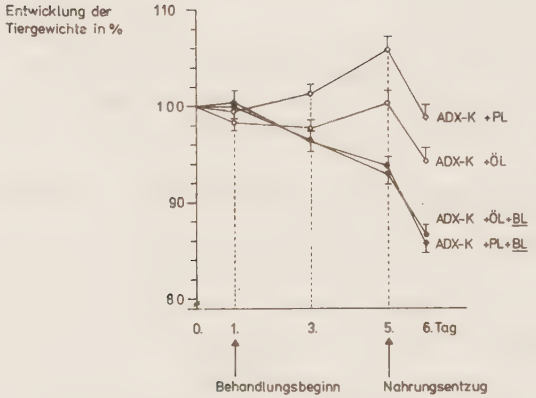

Abb.4b: Entwicklung der Tiergewichte in % der jeweiligen Ausgangsgewichte. Verwendete Abkürzungen: ADX adrenalektomiert, ADX-K adrenalektomiert-kastriert, +ÖL mit Sesamöl, +PL mit Primobolan^{R}, +BL mit Betamethason langzeitbehandelt.

zeigt sich bei allen vier Behandlungspaaren (ADX+NaCl/ADX+BL, ADX-K+NaCl/ADX-K+BL, ADX-K+ÖL/ADX-K+ÖL+BL, ADX-K+PL/ADX-K+PL+BL). Die Differenzen zwischen betamethasonbehandelten und unbehandelten Tieren liegen am Ende der Behandlungsperiode (6. Tag) zwischen -8 und -17 % des Ausgangsgewichts (p jeweils <0.001). Dieser Effekt ist nicht durch den Hungertag am Ende der Behandlungsphase bedingt, da alle Tiere gegenüber dem Vortag signifikant an Gewicht verloren (p jeweils

<0.001; Abb. 4a und 4b).
Die Tiere ohne Betamethasonsubstitution (+L, +ÖL, +PL) nehmen in der Futterphase an Gewicht zu. Die höchste Gewichtszunahme zeigten die mit Primobolan (+PL) behandelten Tiere (Abb.4b).
Unter gleichzeitiger Betamethasonapplikation (+PL +BL) wird dieser Effekt aufgehoben; diese Tiere verhalten sich wie die entsprechenden Kontrollen (+ÖL+BL; Abb.4b).

3.1.2. Wachstum der Samenblasen

Neben den für die Perfusionsexperimente verwendeten Tieren wurden bei gleichermaßen vorbehandelten Ratten die Samenblasen entnommen, um deren Wachs-

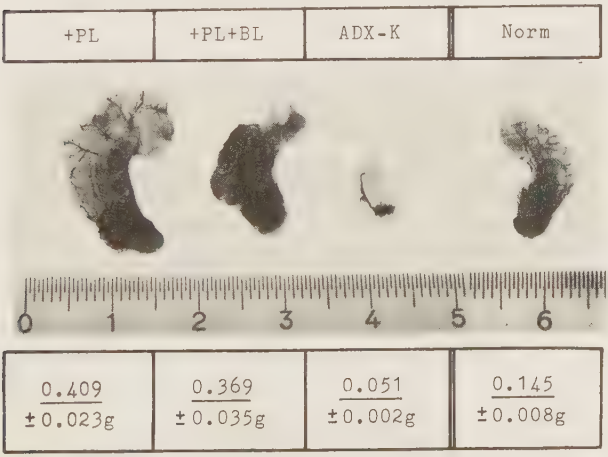

Abb.5: Samenblasengröße und -gewichte bei intakten und kastrierten Ratten ohne und mit Hormonsubstitution ($\bar{x} \pm s_{EM}$, n=6-10).
Verwendete Abkürzungen: Norm nicht operierte, nicht behandelte Normaltiere, ADX-K adrenalektomiert-kastrierte unbehandelte Tiere, +PL mit Primobolan^R, +BL mit Betamethason langzeitbehandelt.

tumsverhalten zu beurteilen. Die Befunde sind in Abb.5 dargestellt.
Die Samenblasengewichte zeigten eine hoch signifikante Zunahme sowohl unter Primobolan^{R}- als auch unter kombinierter Primobolan^{R}- und Betamethasonsubstitution (p jeweils <0.001); bei den adrenalektomiert-kastrierten Ratten kam es dagegen zu einer Atrophie der Samenblasen (Abb.5). Betamethason blieb ohne wesentlichen Einfluß auf den samenblasenvergrößernden Primobolaneffekt.

3.1.3. Blutglucose

Nach einem anfänglichen Absinken stabilisierte sich die Blutglucosekonzentration bei Werten

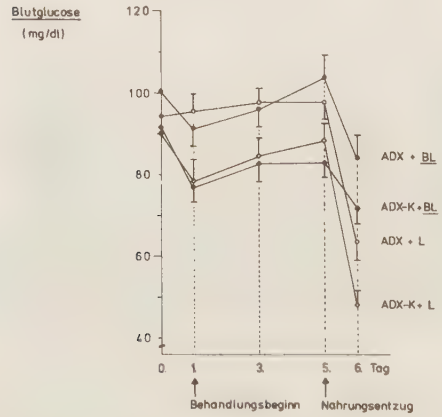

Abb.6a: Glucosekonzentration im Schwanzvenenblut (mg/dl). Verwendete Abkürzungen wie bei Abb. 4a.

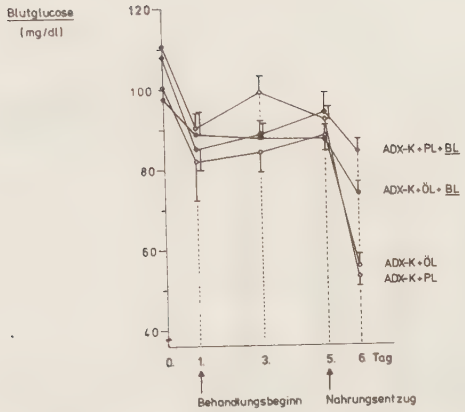

Abb.6b: Glucosekonzentration im Schwanzvenenblut (mg/dl). Verwendete Abkürzungen wie bei Abb.4b.

zwischen 75 und 95 mg/dl (Abb.6).
Während des Hungertages nimmt der Glucosegehalt bei allen Tieren ohne Betamethasonbehandlung deutlich ($p < 0.001$), bei den mit Betamethason behandelten wenig ($p < 0.05$) oder gar nicht (ADX+BL) ab. Am Ende der Hungerphase haben die Tiere ohne Betamethasonsubstitution einen deutlich geringeren Glucosegehalt des Blutes (48-63 mg/dl gegenüber 72-84 mg/dl: $p < 0.001$; Abb. 6a und b).

3.2. Kontrollparameter der Perfusion

Als aktuelle Kontrollparameter der Hinterkörperperfusion wurden die Durchflußraten, pH und pO_2 des Perfusats und der Sauerstoffverbrauch des

Präparats gemessen; bei Perfusionsende wurde der Wassergehalt des Muskelgewebes bestimmt.
Die mittleren Durchflußraten (siehe Tabellen im Anhang) bewegten sich zwischen 12 und 16 ml Perfusionsmedium/min x 3o g Muskulatur. Versuche mit Durchflußraten unter 9 ml/min x 30 g führten in der Regel zu hohen Lactatproduktionen oder Muskelödemen und wurden daher abgebrochen oder verworfen.
Der Wassergehalt der Muskulatur betrug im Mittel 74.5-77.6 % und lag damit im Bereich der in-vivo-Werte (75.1±1.1 %, 65).
Der pH-Wert des Perfusats zeigte während der Perfusion, entsprechend der Lactatfreisetzung, eine leichte, kontinuierliche Abnahme (siehe Tabelle im Anhang).
Auch der pO_2 des Perfusats sank während der Perfusionen, bedingt durch die Probenentnahme und die abnehmende Füllhöhe des Oxygenators, geringfügig ab (106). Am Ende der Perfusion lagen die Werte im Mittel bei 300-400 mm Hg.
Zusätzlich wurde jeweils der Sauerstoffverbrauch des Präparats ermittelt. Dabei zeigte sich, daß

	ADX+L	ADX-K+L	ADX-K+OL	ADX-K+PL
ohne BL	13,69 ± 0,71	12,28±0,56	11,65 ± 0,43	12,86±1,12
n	7	6	4	6
mit BL	10,88 ± 0,57	10,26±0,80	9,12 ± 0,70	9,25±0,53
n	7	6	5	8

Tab.2: O_2-Verbrauch (µmol/min x 30 g Muskulatur). Näheres siehe bei Abb.7.

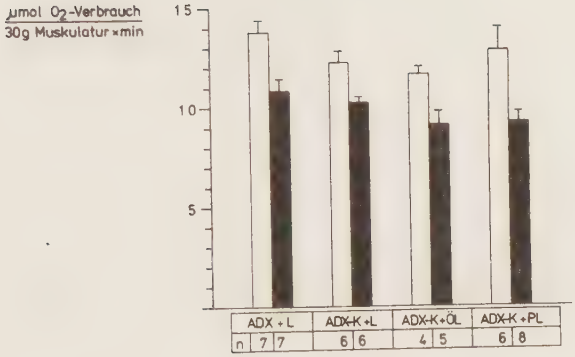

Abb.7 und Tab.2: O_2-Verbrauch (µmol/min x 30 g Muskulatur) des Hinterkörperpräparats während 60 minütiger Perfusionen, angegeben sind Mittelwerte und s_{EM}. Verwendete Abkürzungen: ADX adrenalektomiert, ADX-K adrenalektomiert-kastriert, +L langzeitbehandelt (wenn nicht näher bezeichnet mit NaCl-Injektionen), +ÖL mit Sesamöl, +PL mit Primobolan^R behandelt; weiße Säulen: ohne Betamethason, schwarze Säulen: zusätzliche Betamethasonsubstitution.

die betamethasonbehandelten Tiere (+BL) etwas weniger Sauerstoff aufnehmen (9.1-10.9 µmol/min x 30 g Muskulatur) als die Kontrolltiere (11.6-13.7 µmol/min x 30 g Muskulatur, $p < 0.025$, Abb.7 und Tab.2).

Bei einigen Versuchen jeder Perfusionsreihe wurden am Ende der Perfusion außerdem die Muskelkonzen-

trationen von Creatinphosphat (CP) und Adeninnukleotiden (ATP,ADP und AMP) gemessen. Übereinstimmend lagen bei diesen Kontrollen die CP-Werte zwischen 21 und 25 µmol/g Feuchtgewicht, ATP bei 6.2-8.8 µmol/g Feuchtgewicht, ADP bei 0.70-0.90 und AMP bei 0.02-0.03 µmol/g Feuchtgewicht und damit im Bereich der in-vivo-Werte (108).

4. Ergebnisse der Perfusionen

4.1. Glucoseaufnahme und Metaboliten des Glucosestoffwechsels

4.1.1. Glucoseaufnahme

Während der Perfusion nimmt das Hinterkörperpräparat kontinuierlich Glucose auf.
Kastration hat keinen Einfluß auf diesen Vorgang. Öl- und Primobolanapplikation (gelöst in Sesamöl) führen zu einer geringen Einsparung von Glucose (25.5 bzw. 14.2 %, p jeweils <0.005, Abb.8); ein spezifischer Metenolonacetateffekt wird nicht sichtbar.

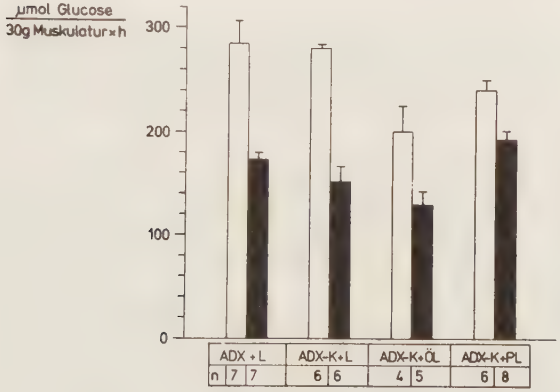

Abb.8: Glucoseaufnahme (µmol/h x 30 g Muskulatur) durch den isolierten Hinterkörper während 60 min Perfusion, Abkürzungen wie bei Abb.7.

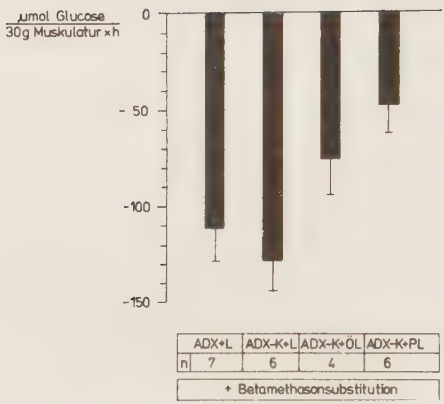

Abb.9: Größe der Hemmung der Glucoseaufnahme durch Betamethason während 60 minütiger Hinterkörperperfusion (µmol/h x 30 g Muskulatur); Abkürzungen wie bei Abb.7.

In allen Reihen (ADX+L, ADX-K+L, ADX-K+ÖL, ADX-K+PL) bewirkt eine zusätzliche Betamethasongabe (+BL) eine deutliche Minderung der Glucoseaufnahme durch das Präparat um 20-45 % ($p < 0.001$ bzw. $p < 0.01$).
Der hemmende Betamethasoneffekt ist bei den mit Sesamöl behandelten Tieren (ADX-K+ÖL+BL, ADX-K+PL+BL) geringer ausgeprägt; unter Primobolan^{R}-Substitution ergibt sich dabei der kleinste Wert (Abb.9).

4.1.2. Lactat

Alle Tiere setzen während der Perfusion in etwa

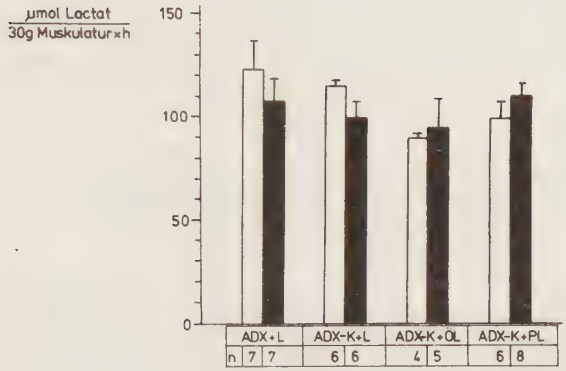

Abb.10: Lactatfreisetzung (µmol/h x 30 g Muskulatur) während 60 minütiger Hinterkörperperfusionen; Abkürzungen wie bei Abb.7.

gleicher Größenordnung Lactat frei (95-123 µmol/h x 30 g Muskulatur, Abb.10).
Die geringste Freisetzungsrate findet sich, entsprechend der geringeren Glucoseaufnahme in dieser Gruppe, bei den sesamölbehandelten Tieren (ADX-K+ÖL, $p < 0.001$).
Berechnet man die Relation zwischen Lactatfreisetzung und Glucoseaufnahme, so ergeben sich ohne Betamethason mittlere"Konversionsraten"von 20-22 % der aufgenommenen Glucose zu Lactat. Bei zusätzlicher Betamethasongabe wird, relativ zur Glucoseaufnahme, deutlich mehr Lactat freigesetzt (29-37 %, $p < 0.05$ bzw. < 0.01, Tab.3).

	ADX + L	ADX-K + L	ADX-K+ÖL	ADX-K+PL
ohne B	21,6 ± 0,33	20,5 ± 0,78	21,6 ± 0,15	20,8 ± 0,80
n	7	6	4	6
mit BL	31,0 ± 1,71	32,8 ± 0,55	37,0 ± 1,02	28,7 ± 0,79
n	7	6	5	8

Tab.3: Lactatfreisetzung in % der aufgenommenen Glucose, Grundlage der Berechnung:

$$\frac{\text{Lactatfreisetzung}}{\text{Glucoseaufnahme}} \times \frac{1}{2} \times 100\,(\%);$$

Der Lactatgehalt im M. gastrocnemius bei Perfusionsende zeigt keine systematischen, hormonspezifischen Änderungen. Die Konzentrationen liegen bei 1.7-2.7 µmol/g Feuchtgewicht (Tab.4).

	ADX+L	ADX-K+L	ADX-K+ÖL	ADX-K+PL
ohne B	2,71 ±0,44	1,96 ±0,13	1,76 ±0,07	1,67 ± 0,14
n	7	6	4	6
mit BL	2,09±0,08	1,93 ±0,10	1,92±0,23	2,29±0,16
n	7	6	5	8

Tab.4: Lactatkonzentrationen im M. gastrocnemius (µmol/g Feuchtgewicht) nach einstündiger Hinterkörperperfusion; Abkürzungen wie bei Abb.7.

4.1.3. Pyruvat

Mit Ausnahme einer Versuchsgruppe (ADX-K+ÖL) kommt es während aller Perfusionen zu einer leichten Pyruvatabgabe (Tab.5).

	ADX+L	ADX-K+L	ADX-K+ÖL	ADX-K+PL
ohne B	1,58 ± 0,58	1,41 ± 0,63	-1,08 ± 0,77	1,31 ± 0,30
n	7	6	4	6
mit BL	2,25 ± 0,64	0,40 ± 1,23	0,52 ± 0,38	2,86 ± 0,81
n	7	6	5	8

Tab.5: Pyruvatfreisetzung (µmol/h x 30 g Muskulatur) während 60minütiger Hinterkörperperfusion; Abkürzungen wie bei Abb.7.

Ein hormonbedingter Trend ist dabei nicht feststellbar. Wie in früheren Untersuchungen des Instituts (65,106,112) wurden in den meisten Reihen nach Betamethasonsubstitution geringfügig erhöhte Freisetzungsraten gemessen.
Der Pyruvatgehalt des M. gastrocnemius am Ende der Perfusionen zeigt analog zum Lactat keine hormonspezifischen Unterschiede (Tab.6).

	ADX+L	ADX-K+L	ADX-K+ÖL	ADX-K+PL
ohne B	0,18 ± 0,02	0,18 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,16 ± 0,02
n	7	5	4	6
mit BL	0,17 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,15 ± 0,02
n	7	5	5	8

Tab.6: Pyruvatkonzentrationen im M. gastrocnemius (µmol/g Feuchtgewicht) nach einstündiger Hinterkörperperfusion; Abkürzungen wie bei Abb.7.

4.1.4. Glykogen

In den Kontrollversuchen liegt der Glykogengehalt bei Perfusionsende zwischen 3.5 und 4.0 mg/g Feuchtgewicht (Abb.11 und Tab.7).
Bei mehrtägiger Betamethasonbehandlung ist der am Perfusionsende gemessene Gehalt um 19-45 % höher ($p < 0.01$).

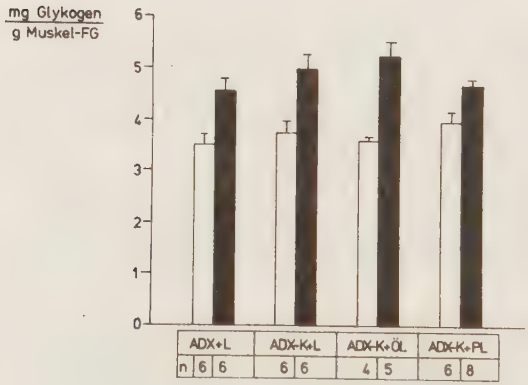

Abb.11: Glykogenkonzentration im M. gastrocnemius (mg/g Feuchtgewicht) nach einstündiger Hinterkörperperfusion; Abkürzungen wie bei Abb.7.

Kastration und Metenolonacetat beeinflussen weder den Glykogengehalt selbst noch den Betamethasoneffekt auf dieses Substrat.
Im übrigen kommt es während der Perfusion zu einer leichten Glykogenneusynthese.

	ADX+L	ADX-K+L	ADX-K+ÖL	ADX-K+PL
ohne B	3.52 ± 0.21	3.74 ± 0.24	3.60 ± 0.07	3.95 ± 0.22
n	6	6	4	6
mit BL	4.55 ± 0.25	5.01 ± 0.27	5.23 ± 0.29	4.69 ± 0.11
n	6	6	5	8

Tab.7: Glykogengehalt im M. gastrocnemius (mg/g Feuchtgewicht) nach einstündiger Hinterkörperperfusion; Abkürzungen wie bei Abb.7.

In separaten Reihen wurde als in-vivo-Konzentration unmittelbar vor Perfusionsbeginn im M. gastrocnemius adrenalektomierter Ratten ein Glykogengehalt von 3.37 (±0.08, n=23) mg/g Feuchtgewicht gemessen. Nach fünftägiger Betamethasonsubstitution beträgt er 4.41 (±0.21, n=5).

4.2. Aminosäurenfreisetzung aus der Muskulatur

4.2.1. Alanin

Alanin wird während der Perfusion aus der Muskulatur der gehungerten Ratten freigesetzt. Die entsprechenden Werte der nur mit NaCl-Injektionen behandelten Tiere betragen 20 bis 22.4 µmol/h x 30 g Muskulatur (Abb.12).
Kastration hat eine leichte, jedoch nicht signifikante Steigerung der Alaninabgabe zur Folge. Fünftägige Betamethasonbehandlung bewirkt einen erheblichen Anstieg der Freisetzungsrate um 60-80 % ($p < 0.001$, Abb.13).

Unter Öl- und Primobolanbehandlung wird im Durchschnitt weniger Alanin an das Medium abgegeben.

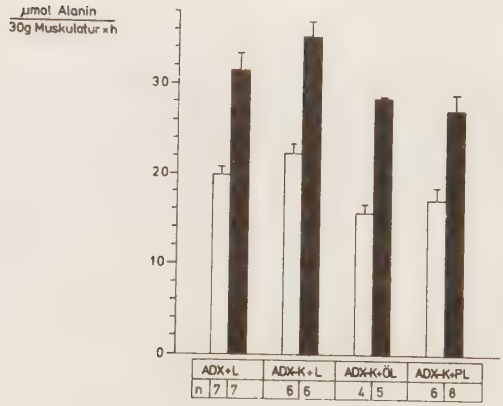

Abb.12: Alaninfreisetzung (µmol/h x 30 g Muskulatur) durch den Hinterkörper während 60 minütiger Perfusion; Abkürzungen wie bei Abb.7.

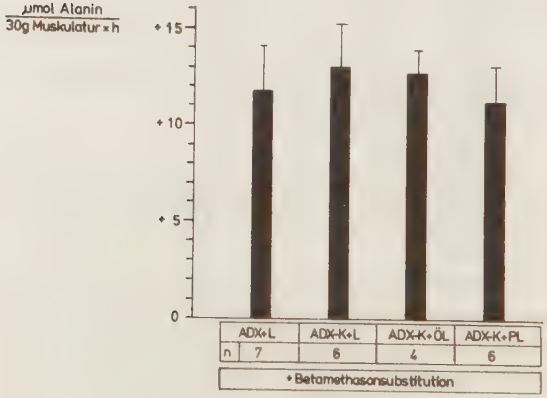

Abb.13: Steigerung der Alaninfreisetzung durch Betamethason (µmol/h x 30 g Muskulatur) während 60 minütiger Hinterkörperperfusion; Abkürzungen wie bei Abb.7.

Der Betamethasoneffekt ist bei diesen Ratten jedoch gleichermaßen ausgeprägt.
Ein freisetzungshemmender Metenolonacetateffekt ist nicht zu messen.

Die Alaninkonzentrationen im M. gastrocnemius liegen zwischen 1.8 und 2.3 µmol/g Feuchtgewicht (Abb.14 und Tab.8).
Bei Betamethasongabe zeigt sich allgemein ein Trend zu höheren Konzentrationen. Durch anabole Behandlung wird der intracelluläre Alaningehalt nicht beeinflußt.

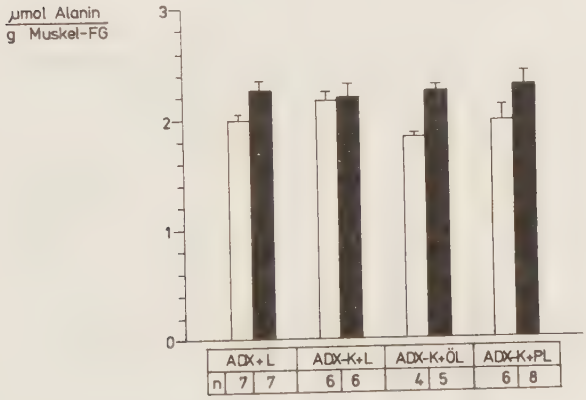

Abb.14: Alaninkonzentrationen im M. gastrocnemius (µmol/g Feuchtgewicht) nach einstündiger Hinterkörperperfusion; Abkürzungen wie bei Abb.7.

	ADX+L	ADX-K+L	ADX-K+ÖL	ADX-K+PL
ohne B	2,011 ±0,045	2,184 ±0,084	1,843 ±0,029	1,965±0,148
n	6	6	4	6
mit BL	2,272±0,112	2,210±0,120	2,255±0,065	2,296±0,131
n	6	6	5	8

Tab.8: Alaninkonzentrationen im M. gastrocnemius (µmol/g Feuchtgewicht) nach einstündiger Hinterkörperperfusion; Abkürzungen wie bei Abb.7.

4.2.2. Glutamin

Ähnlich wie Alanin wird auch Glutamin in hohem Umfang von der Muskulatur abgegeben. Die Freisetzungsrate der Kontrolltiere liegt bei 16 µmol/h x 30 g Muskulatur (Abb.15).
Durch Betamethason wird die Glutaminfreisetzung sehr deutlich um 77-97 % ($p < 0.001$) gesteigert. Die absoluten Steigerungsraten sind unter allen Versuchsbedingungen gleich (Abb.16).
Auch bei dieser Aminosäure hat Kastration oder Metenolonacetatsubstitution keine signifikante Auswirkung auf die Freisetzungsrate oder den Betamethasoneffekt.

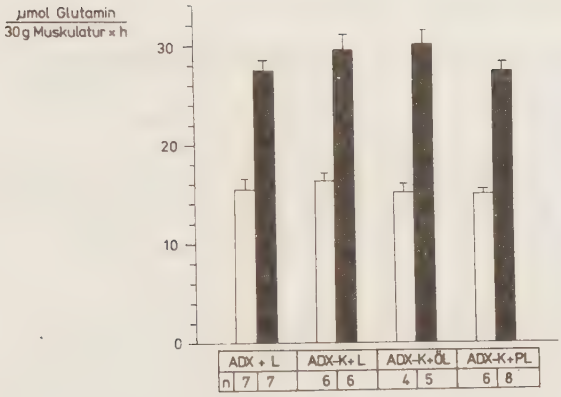

Abb.15: Glutaminfreisetzung (µmol/h x 30 g Muskulatur) während einstündiger Hinterkörperperfusionen; Abkürzungen wie bei Abb.7.

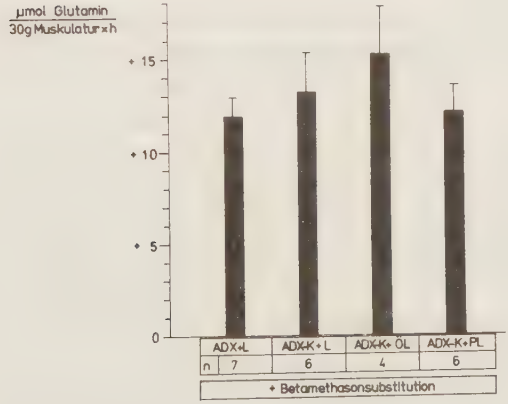

Abb.16: Steigerung der Glutaminfreisetzung durch Betamethason (µmol/h x 30 g Muskulatur) während 60-minütiger Hinterkörperperfusion; Abkürzungen wie bei Abb.7.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

1. Eine sechstägige Betamethasonbehandlung senkt hochsignifikant die Glucoseaufnahme der Skelettmuskulatur und steigert die Freisetzung der Aminosäuren Alanin und Glutamin.
   Der bei Perfusionsende gemessene Glykogengehalt des M. gastrocnemius ist erhöht.
   Der O_2-Verbrauch der Muskulatur wird durch Betamethason gesenkt.

2. Kastration der Ratten hat keinen Einfluß auf die gemessenen Parameter.

3. Untersuchungen nach Metenolonacetat (Primobolan^R)-Substitution ergeben keinen Hinweis auf einen spezifischen Anabolicumeffekt auf die Glucoseutilisation und die Aminosäurenfreisetzung der isolierten Muskulatur; die typischen Betamethasonwirkungen werden bei gleichzeitiger Behandlung nicht beeinflußt.
   Insbesondere wird die glucocorticoidstimulierte Freisetzung der Aminosäuren Alanin und Glutamin nicht vermindert.

4. Die in Versuchsreihen mit Metenolonacetatbehandlung beobachtete leichte Senkung der Glucoseaufnahme und der Lactat- und Alaninfreisetzung ist kein spezifischer Hormoneffekt, sondern kann auf das Lösungsmittel Sesamöl zurückgeführt werden.

5. Eine Metenolonacetatwirkung zeigt sich allein auf das Körpergewicht und das Wachstum der Samenblasen.
   Durch Betamethason wird der Effekt auf das Körpergewicht aufgehoben, während die stimulierende Wirkung des Anabolicum auf das Samenblasenwachstum erhalten bleibt.

5. Diskussion

5.1. Der isolierte Hinterkörper als Untersuchungsobjekt

Für die vorliegenden Experimente wurde die Methodik der rezirkulierenden Hinterkörperperfusion gewählt. Dieses "Modell" für Stoffwechseluntersuchungen der Skelettmuskulatur kommt den in-vivo-Verhältnissen sehr nahe. Die Ergebnisse sind reproduzierbar und erlauben die Beurteilung einer quantitativ relevanten Muskelmasse (40 % der Körpermuskulatur). Eine Übersicht über frühere Arbeiten unseres Instituts findet sich bei Schwenen (108), eine eingehende Besprechung des Präparats bei (53,100,112). Für die Intaktheit des Hinterkörperpräparats sprechen, neben den rosigen, nicht ödematös gequollenen Pfoten, die während der Perfusion gemessenen aktuellen Parameter pH, pO_2, O_2-Gehalt und Durchflußrate.
Außerdem liegt der Wassergehalt am Perfusionsende bei den früher ermittelten (65) und den in-vivo-Werten (108), ebenso wie der Gehalt an energiereichen Phosphaten (16,53,65,100).

5.2. Die hormonelle Behandlung

Für die Untersuchungen wurden die Ratten adrenalektomiert und kastriert, um die Wirkung endogener Hormone auszuschalten.
Das verwendete Glucocorticoid Betamethason (Celestan^R) hat, gemessen am Einfluß auf die "Ribosomenfunktion" (Proteinsyntheserate isolierter Ribosomen), etwa die vierfache Wirkung von Corti-

costeron oder Prednisolon (14). Für andere Parameter, wie Kohlenhydratstoffwechsel oder Entzündungsreaktionen, wird eine mehrfach höhere relative Glucocorticoidwirkung dieses Präparats angegeben.

Der normale Glucocorticoidbedarf adrenalektomierter Ratten soll mit Corticosterondosen von 1.25-2.5 mg/kg x d gedeckt werden können. Unter Stress steigt er beträchtlich an (41,49,121). Die Dosis von 2x1 mg/kg x d (bzw. 5 mg/kg am Perfusionstag) kann, bezogen auf die "Ribosomenfunktion", mit etwa 8mg Corticosteron /kg x d gleichgesetzt werden. Sie liegt damit im unteren "Stressbereich".

Bei Anabolica, die von Testosteron abzuleiten sind, kann bis heute noch nicht die anabole Komponente vollständig von der androgenen getrennt werden. Daher wird die anabole Stärke eines Hormons in Relation zur eigenen androgenen Wirkung angegeben unter Bezug auf eine allgemein bekannte Substanz, wie zum Beispiel eines Testosteron-Fettsäureesters. Ist diese Relation kleiner als 1, liegt ein "androgenes", ist sie größer als 1, ein "anaboles" Hormon vor.

Das benutzte Anabolicum Metenolonacetat (Primobolan^{R}) soll, mit Testosteron verglichen, eine anabol-androgene Relation ("Dissoziationskonstante") von 5.4-11.7 (29,54,88) und, mit Testosteronpropionat verglichen, eine solche von 8.5 haben (118).

Ein kontinuierliches Wachstum (25) oder eine normale "Ribosomenfunktion" (12) setzen Hormondosen von 0.1-0.5 mg Testosteronpropionat/d

voraus.
In den vorliegenden Untersuchungen wurde mit 10 mg Metenolonacetat/d eine deutlich pharmakologische Dosierung gewählt, um die Glucocorticoidwirkung auszugleichen.
Die Wirksamkeit der Metenolonacetat-Injektionen läßt sich leicht durch das gesteigerte Wachstum der Samenblasen (Abb.5), die der Betamethasongabe am Gewichtsverlust der Ratten (Abb.4a und b) demonstrieren.

5.3. Betamethasonwirkungen auf die Skelettmuskulatur adrenalektomierter Ratten

a) Wirkungen während der Vorbehandlungsphase in vivo

1. Betamethasonwirkung auf das Körpergewicht

Bei einer sechstägigen Betamethasonbehandlung kommt es trotz ausreichendem Nahrungsangebot zu einer Abnahme des Körpergewichts um 8-17 % (Abb. 4a und 4b). Dabei wird die Masse der Skelettmuskulatur durchschnittlich etwa genauso stark vermindert wie die anderer Gewebe des Rattenkörpers (2.10.1., 24,122,123).

2. Wirkung auf die Blutglucose in vivo

Solange für eine stetige Nahrungszufuhr gesorgt wird, stabilisiert sich die Blutglucosekonzentration der adrenalektomiert-kastrierten Tiere bei etwa 75-95 mg/dl (Abb. 6a und 6b).
Durch Glucocorticoide wird der Blutglucosegehalt kurzfristig (nach 1-2 h) erhöht (45,91), fällt aber bei intakter Insulingegenregulation

(45) wieder auf normale Werte ab (81) und bleibt während einer längeren Behandlung konstant (Abb. 6a und 6b, 17,36). Die von Thomas et al. (121) aufgrund einer beobachteten Steroidglucosurie postulierte Hyperglykämie konnte in den vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden.
Sehr ausgeprägt dagegen ist der Glucocorticoideffekt am Hungertag. Ratten ohne Glucocorticoidsubstitution zeigen unter Nahrungskarenz einen Abfall der Blutglucosekonzentration auf durchschnittlich 48-63 mg/dl. Tiere, die mit Betamethason behandelt wurden, bleiben dagegen normoglykämisch. Die Mittelwerte der einzelnen Reihen liegen auch nach einer 24 stündigen Hungerphase noch bei 72-84 mg/dl. Dieser "glucosesparende" Hormoneffekt wurde bereits im Zusammenhang mit den ersten systematischen Untersuchungen der Wirkung von Nebennierenrindenhormonen beschrieben (72).

b) Perfusionsexperimente

1. Glucocorticoidwirkung auf den Glucosestoffwechsel der Muskulatur

1.1. Glucoseutilisation

In früheren Untersuchungen unseres Institutes wurde gezeigt, daß bereits eine einmalige Gabe von Glucocorticoiden zu einer Einsparung von Glucose durch die Skelettmuskulatur führt (65). Dieser Spareffekt, der im Akutexperiment nur

17 % beträgt (65,106), wird durch eine sechstägige Behandlung mit Betamethason sehr deutlich. In den beschriebenen Untersuchungen beträgt er 38-46 %.
Die Ursache für die Glucoseutilisationshemmung, die an speziellen und kleinen Muskelpräparaten (Herz, Diaphragma, M. soleus) in der Vergangenheit nicht eindeutig nachzuweisen war, ist bisher weitgehend unbekannt. An adrenalektomiert-diabetischen Ratten konnte Cassier (18) zeigen, daß eine Betamethasonsubstitution offenbar den Glucosetransport in die Muskulatur senkt. Da in den vorliegenden Untersuchungen (Abb.11, Tab.7) nach Betamethasongabe der Glykogengehalt der Skelettmuskulatur ansteigt, ist eine zusätzliche Einschränkung der intracellulären Glucoseutilisation unterhalb von Glucose-6-Phosphat anzunehmen.

1.2. Lactat- und Pyruvat-Bildung

Für den Befund eines verminderten Abbaus von Glucosekohlenstoff sprechen auch die Daten der Lactat- und Pyruvatfreisetzung. Denn obwohl die Skelettmuskulatur erheblich weniger Glucose aufnimmt, kommt es nicht zu einer Minderung der Abgabe von Lactat oder Pyruvat gegenüber den Kontrolltieren (Abb.10, Tab.5).
Die Rückgewinnung des Glucosekohlenstoffs nimmt sogar relativ zu. Berechnet man die Lactatfreisetzung in Prozent der Glucoseaufnahme, so steigt die theoretische Konversionsrate (Glucose zu Lactat) von im Mittel 20-22 % auf 29-37 % an (Tab.3).

Ein wesentlicher Faktor der Glucoseeinsparung liegt damit möglicherweise in der Senkung der Pyruvat- bzw. Lactatoxidation bei betamethason-behandelten Ratten.
Neben der relativ gesteigerten Lactatfreisetzung zeigt sich bei diesen Tieren in der Regel zusätzlich eine leicht vermehrte Pyruvatabgabe des Präparats (Tab.5). Ob es sich dabei um die Folge einer Pyruvatdehydrogenasehemmung handelt, kann aufgrund der Befunde dieser Arbeit nicht beurteilt werden.
Für eine verminderte Oxidation der in die Muskulatur aufgenommenen Glucose könnte auch die geringere Sauerstoffaufnahme nach Glucocorticoid-substitution sprechen (Abb.7, Tab.2).
Es ist aber nicht auszuschließen, daß die Sauerstoffaufnahmeminderung auch Zeichen einer herabgesetzten Rate energieaufwendiger Stoffwechselprozesse, zum Beispiel der Proteinsynthese, ist. Ob unter längerer Glucocorticoidbehandlung die Mitochondrienfunktion und -dichte der Muskulatur direkt beeinflußt ist, wird noch kontrovers beurteilt (60,122,123;14,86).

1.3. Wirkung auf den Glykogengehalt des M. gastrocnemius

Die Glykogensynthese in der Skelettmuskulatur ist abhängig von Insulin (1,6,19,20,124); darüberhinaus wurden auch für verschiedene andere Hormone, einschließlich Glucocorticoiden (7,69) und Testosteron (5,6,7), positive Effekte auf den Glykogengehalt beschrieben.
Wie schon erwähnt wurde, ist nach einer mehr-

tägigen Betamethasonbehandlung am Ende der Perfusionen die Glykogenkonzentration des M. gastrocnemius erhöht (Abb.11, Tab.7). Diese Erhöhung beträgt im Mittel 19-45 %. Sie ist sowohl Folge einer bereits in vivo eingetretenen Glykogenakumulation der Skelettmuskulatur als auch möglicherweise Ausdruck einer gesteigerten Glykogensynthese während der Perfusion.
Andere Autoren konnten an unterschiedlichen Untersuchungsmodellen ebenfalls einen größeren Muskelglykogengehalt nach einer längerfristigen Glucocorticoidbehandlung nachweisen (69,71,87, 102). Allen diesen Untersuchungen ist gemeinsam, daß sie an Tieren mit intakter Insulinsekretion durchgeführt wurden. Daß Insulin zumindest einen permissiven, aber unbedingt notwendigen Einfluß auf die glucocorticoidinduzierte Muskelglykogensynthese hat, zeigt die Arbeit von Cassier (18). Er fand bei adrenalektomiert-diabetischen Ratten den glykogensteigernden Effekt nur bei einer zusätzlichen Insulinsubstitution.

2. Glucocorticoidwirkungen auf die Alanin- und Glutaminfreisetzung aus der Muskulatur

Im Spektrum der von der Muskulatur freigesetzten Aminosäuren nehmen Alanin und Glutamin eine hervorragende Stellung ein (108). Sie machen etwa 50 % der Gesamtfreisetzungsrate aus (120), obwohl beide Aminosäuren nur zu jeweils 7-9 % im Muskelprotein vorhanden sind. Die bevorzugte Stellung ist also nicht nur Folge der Proteolyse, sondern auch einer de-novo-Synthese aus Pyruvat und Glutamat bzw. Glutamat und NH_4^+ (in der Glutamat-Pyruvat-Transaminase- bzw. Glutamin-

Synthetase-Reaktion) im Intermediärstoffwechsel der Muskulatur (108).
Alanin wird von der Leber bevorzugt aufgenommen (51) und ist neben Lactat (21) das wichtigste gluconeogenetische Substrat im frühen Fastenzustand (32).
Glutamin wird dagegen im hohen Umfang vom Darmgewebe metabolisiert, das seinerseits ebenfalls Alanin freisetzt und der Leber zuführt (101).

2.1. Alanin

Während Adrenalektomie zu einer Erniedrigung der Freisetzung von Alanin führt (18,65,120), kommt es bereits nach einmaliger Glucocorticoidapplikation kurzfristig zu einem Anstieg der Alaninbereitstellung durch die Muskulatur (28,104,108). In den vorliegenden Untersuchungsreihen führt in allen Fällen die längerfristige Betamethasonbehandlung zu einem hochsignifikanten Anstieg der Alaninfreisetzung um rund 12 µmol/h x 30 g Muskulatur, entsprechend einer prozentualen Steigerung von etwa 58-81 % (Abb.12). Diese Alaninabgabe ist auch bei längerer Behandlung nicht verbunden mit einer gegenüber Kontrollversuchen verminderten Konzentration von Alanin im Muskel (Abb.14, Tab.8).
Voraussetzung für die vermehrte Abgabe von Alanin ist neben einem gesteigerten Netto-Proteinabbau, wie bereits oben dargestellt wurde, die erhöhte Neusynthese dieser Aminosäure in der Muskulatur (durch die Alaninaminotransferase (GPT)-Reaktion). Sie hängt ab von dem Angebot an Pyruvat und an glutamatbildenden Aminosäuren wie

Aspartat und den verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin (Glutamatbildung via Aspartat-(GOT)- und Branched-chain-Aminotransferase). Die letztgenannten Aminosäuren sind im übrigen die einzigen Aminosäuren, die im Muskel, neben Alanin und Glutamat selbst, nennenswert verstoffwechselt werden können (40).
Es kann inzwischen als gesichert angesehen werden, daß Glucocorticoide die Proteinsyntheserate senken (70,96). Ob und in welchem Umfang gleichzeitig die Proteolyse gesteigert ist, wird unterschiedlich beurteilt (76,78,79,106). Sicher ist, daß Glucocorticoide insgesamt zu einem Nettoproteinabbau führen, der in einem deutlichen Stickstoffverlust sichtbar wird (79,111,121). Damit stünden nicht nur Pyruvat aus der aufgenommenen Glucose, sondern auch die für eine de-novo-Alaninsynthese notwendigen anderen Aminosäuren vermehrt zur Verfügung. Darüberhinaus ergeben sich aufgrund früherer Untersuchungen unseres Instituts Hinweise, daß die Kohlenstoffskelette verschiedener Aminosäuren selbst (Aspartat, Valin, Isoleucin) ebenfalls zu einer Pyruvatbereitstellung in der Muskulatur beitragen können (106,108).

2.2. Glutamin

Ähnlich wie im Falle des Alanins, stammt auch die zweite wichtige aus der Muskulatur abgegebene Aminosäure Glutamin im wesentlichen aus einer Neusynthese aus NH_4^+ und Glutamat in der Glutaminsynthetase-Reaktion. Im Gegensatz zu Alanin wird Glutamin nicht so sehr von der Leber (50), sondern von der Darmmucosa (33,34,75) und

von den Nieren (84) aufgenommen. Dabei wird besonders im Darmgewebe und in gerigerem Umfang in der Niere, wie bereits erwähnt, schließlich Alanin gebildet und freigesetzt (2,31,50). Glutamin führt auf diese Weise indirekt zu einem weiteren Angebot an Alanin für die Gluconeogenese der Leber. Gleichzeitig ist es selbst Substrat für die Gluconeogenese und NH_4^+-Gewinnung in der Niere.
Glucocorticoide haben auch auf die Bereitstellung dieser Aminosäure aus der Muskulatur eine steigernde Wirkung. Mit +12-15 µmol/h x 30 g Muskulatur, entsprechend einer Zunahme von 76-98 % gegenüber den Kontolltieren, ist dieser Anstieg doppelt so stark wie nach einmaliger Gabe des Hormons (Abb.15, Abb.16, 106).
Die Erhöhung der Freisetzungsrate besonders unter Langzeitsubstitution, die deutlicher ausgeprägt ist als beim Alanin, mag möglicherweise Folge eines erhöhten Aminosäurenabbaus und daraus resultierenden NH_4^+-Angebots sein.

5.4. Anabolicawirkung auf den Skelettmuskel adrenalektomiert-kastrierter Ratten

In der Literatur wird Androgenen ein positiver Einfluß sowohl auf das Körpergewicht (30,56,58, 59) als auch auf die Muskelmasse (57,58) zugeschrieben. Diese Effekte werden überwiegend mit einer positiven Wirkung der Androgene auf den Proteinumsatz der Muskulatur in Verbindung gebracht. Offenbar kann durch diese Steroide sowohl die Proteinsynthese gefördert (12,90), als auch, aufgrund neuerer Untersuchungen, die

Proteolyse des Muskelgewebes vermindert werden (25,26). Insgesamt resultiert eine Abnahme der Stickstoffausscheidung aus dem Körper (58). Äqivalente der "anabolen" Androgeneffekte werden auch für Anabolica beschrieben: gesteigerte Proteinsyntheserate (13) und gesenkte Stickstoffabgabe (3,55).
Ob diese Effekte selbständige Hormonwirkungen darstellen oder auf eine gleichzeitig vermehrte Muskelarbeit im Rahmen eines sportlichen Trainings (114) oder auf die Interaktion mit anderen Hormonen (zum Beispiel: Insulin, 110,116) zurückzuführen sind, ist bisher unklar. In einer kürzlich erschienenen Übersicht (103) wird zu den "anabolen" Wirkungen der Anabolica sehr kritisch Stellung genommen. Ob sich überhaupt mehr Muskelmasse durch Anabolicagabe erzeugen läßt, als einer "Restitutio ad integrum" nach Kastration entspräche, ist zumal beim nicht-kachektischen, nicht-wachsenden Organismus umstritten.

a) Wirkungen während der Vorbehandlungsphase in vivo

1. Metenolonacetatwirkung auf das Körpergewicht

Sowohl Kastration als auch Metenolonacetatsubstitution haben eine Rückwirkung auf die Tiergewichte während des Behandlungszeitraums vor den Perfusionen. Während Kastration zu einer leichten Verringerung der Gewichtszunahme gegenüber adrenalektomierten Kontrollen führt (Abb. 4a), hebt Primobolan^{R}-Substitution diesen Unterschied auf (Zunahme auf 106 %, Abb. 4b). Da die nur mit dem Lösungsmittel Sesamöl behandelten Tiere ein ähnliches Wachstum zeigen wie die kastrierten, ist

diese Erholung des Wachstumsverhaltens auf Metenolonacetat selbst zurückzuführen.
Gegenüber den gewichtsmindernden Betamethasoneffekten ist die Anabolicum-Wirkung nur gering ausgeprägt; es erfolgt unter Metenolonacetat lediglich eine Wiederherstellung der normalen Verhältnisse, jedoch keine Nettogewichtszunahme. Der Einwand verschiedener Autoren (46,63,115), hohe Anabolicadosen führten als Folge von Appetitmangel zur Einschmelzung von Fettgewebe und Proteinverlusten vor allem in der Haut und somit zu einer Abnahme des Körpergewichts, kann also durch diese Ergebnisse nicht bestätigt werden.

2. Anabolicumwirkung auf die Samenblasen

Wie im Kapitel 5.2. bereits erwähnt wurde, läßt sich die anabole Wirkung der Testosteronderivate nicht oder zumindest nicht vollständig von der androgenen trennen (Abb.5).
Durch eine Behandlung mit Primobolan^{R} nimmt das Gewicht der Samenblasen, einem androgenbestimmten Organ, sehr deutlich zu. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Suchowsky und Junkmann (118).

3. Wirkung auf die Blutglucose in vivo

Die Wirkung von Androgenen und Anabolica auf den Blutglucosespiegel ist bisher umstritten. Auf der einen Seite wird Testosteron als blutglucosesenkend oder die Glucosetoleranz verbessernd beschrieben (27,35,47,119), andererseits soll es unter Androgengabe eher zu einem Glucoseanstieg (116) oder zu keiner Wirkung auf die Blutglucose

(58,110) kommen.
Landon et al. (66) beobachteten bei Methandienon, nicht aber bei Nandrolon oder Metenolonacetat, eine steigernde Wirkung auf die Blutglucosekonzentration im Blut.

b) Perfusionsexperimente

1. Anabolicawirkung auf den Glucosestoffwechsel während der Perfusion

1.1. Glucoseutilisation

Kastration verändert die Glucoseutilisation durch das Hinterkörperpräparat nicht.
Nach Primobolan^{R}-Substitution zeigt sich eine geringe Abnahme des Glucoseverbrauchs während der Perfusionen (Abb. 8). Wie die Kontrollversuche mit dem Lösungsmittel Sesamöl jedoch zeigen, ist dieser Effekt nicht auf Metenolonacetat zurückzuführen, sondern wahrscheinlich Folge erhöhter Fettsäureapplikation.
Das verwendete Sesamöl ist das Samenöl des Sesamum indicum varians orientale und enthält unter anderem Triglyceride mit Ölsäure-, Linolsäure-, Stearinsäure- und Palmitinsäureresten (44); im Körper können die erwähnten Fettsäuren freigesetzt werden.
Eine Hemmung der Glucoseutilisation unter vermehrtem Fettsäurenangebot wurde besonders für den Herzmuskel (11,38,82,83,92,94) und das Diaphragma (93) beschrieben.
An der Skelettmuskulatur war dieser "Glucose-Fettsäuren-Zyklus" bisher nicht eindeutig nachzuweisen (8,23,42,97,107). Lediglich Rennie und Holloszy (99) zeigten am perfundierten Hinterkörper eine

Glucoseaufnahmeminderung, wenn der Fettsäurengehalt des Mediums erhöht wurde. Unter diesen Bedingungen kam es zu einem Anstieg der Citrat- und Glucose-6-Phosphat-Konzentrationen im Muskel. Ein Anstieg dieser Metabolite kann zu einer Hemmung der Phosphofructokinase (85) und der Hexokinase (22) führen. Durch die resultierende intrazelluläre Akumulation freier Glucose wird, bedingt durch das Phänomen des Gegentransports, die Nettoaufnahme extrazellulärer Glucose gesenkt. Möglicherweise ist dieser Mechanismus für die relativ geringe Einsparung von Glucose um 15-25 % in den eigenen Untersuchungen verantwortlich. Er könnte auf eine Senkung der Glucoseaufnahme der im Präparat zu etwa 5 % enthaltenen "slow-twitch red" Muskulatur vom Typ des M. soleus (74,98) zurückgeführt werden.
Bei Untersuchungen an normalen (35) und kastrierten (5,6,35) Tieren wurde von einigen Autoren eine erhöhte Aufnahme von Glucose nach Testosteronapplikation gemessen. Bei der Bewertung dieser Befunde ist jedoch zu berücksichtigen, daß es sich hier um spezielle, für die Gesamtmuskulatur nicht repräsentative Muskelpräparate wie den M. levator ani (5,6,35) oder das isolierte Diaphragma (35) handelte.

1.2. Lactat- und Pyruvatbildung

Die Lactatfreisetzung in den Anabolica-Versuchen bleibt unverändert (Abb. 10), ebenso die Pyruvatabgabe aus der Muskulatur; unter Sesamölapplikation ist eine leichte Pyruvataufnahme zu beobachten (Tab. 5).

Aus dem Verhalten der Metabolite und dem unveränderten O_2-Verbrauch ergeben sich keine Hinweise auf eine wesentliche Veränderung des intrazellulären Glucosestoffwechsels nach Kastration oder Primobolanapplikation. Dies spricht gegen den oben erwähnten "Glucose-Fettsäuren-Zyklus", bei dem eher eine erhöhte Lactat- und Pyruvatabgabe zu erwarten wäre.

1.3. Wirkung auf den Glykogenspiegel

In den Experimenten dieser Arbeit ist bei adrenalektomierten Tieren weder durch Kastration noch durch Gabe von Primobolan^R oder Sesamöl eine Erhöhung des Glykogengehalts der Skelettmuskulatur bei Perfusionsende zu messen (Abb.11, Tab.7).
Leonhard (67) und Bergamini (5) fanden in der androgenabhängigen Perinealmuskulatur nach Kastration einen Abfall und nach Testosterongabe eine Wiederherstellung des normalen Glykogengehalts.
Dazu scheinen jedoch sowohl Insulin (6) als auch Glucocorticoide (7,69) notwendig zu sein. Bei adrenalektomierten Ratten blieben Skelettmuskeleffekte aus (7). Auch konnte im M. rectus femoris durch Testosterongabe nur eine Normalisierung und nicht eine über den Normalwert hinausgehende Steigerung des zuvor gesenkten Glykogengehalts erzielt werden (68,69).

2. Anabolicawirkung auf die Alanin- und Glutaminfreisetzung aus der Muskulatur

Wie bereits erwähnt wurde, ist seit langem

ein senkender Effekt der Androgene auf die Stickstoffausscheidung im Urin bekannt (58); in Übereinstimmung damit wurde für die Skelettmuskulatur eine Erhöhung der "ribosomalen Aktivität" (erhöhter Aminosäureneinbau in isolierte Muskelribosomen, 12,13,90) beschrieben. Die von den Androgenen abzuleitenden Anabolica sollen sowohl die Stickstoffausscheidung im Urin (3,55) als auch die "ribosomale Aktivität" ähnlich beeinflussen.
Für eine Änderung der Proteolyserate liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Während Balzer und Palm (3) sich für keinen Einfluß auf den Proteinabbau aussprachen, konnten Dahlmann et al. einen dosisabhängigen Effekt von Testosteronpropionat auf alkalische Proteasen des M. extensor digitorum longus und M. soleus nach Kastration (25) oder Schwimmtraining (26) nachweisen.
Als Hinweis auf eine vermehrte Aminosäurenretention in den Geweben ist auch die Senkung der α- Aminostickstoffabgabe ins Blut eviszerierter, nephrektomierter und kastrierter Kaninchen in vivo anzusehen (35).

2.1. Alanin

Über die Alaninaufnahme bzw. -abgabe durch die Skelettmuskulatur nach Behandlung mit Androgenen oder Anabolica ist bisher wenig bekannt. Stratman (116) fand in Leber-Hinterkörperperfusionen mit einem aminosäurenhaltigen Medium eine gesteigerte Alaninaufnahme durch den Hinterkörper unter Insulinzusatz (10 mU/ml) allein oder in Kombination mit Testosteron bzw. einem

Anabolicum (SC 11585, Searle Co., Chicago, Ill.). Testosteron selbst zeigte keine Wirkung, wohl aber das neue Anabolicum.
In diesen Versuchen war ein eindeutig steigernder Effekt von Testosteron auf den Leucineinbau in Muskelproteine nicht festzustellen; nur die Kombination von Insulin mit dem verwendeten Anabolicum hatte einen positiven Effekt auf die Einbaurate.
Das verwendete Anabolicum SC 11585 steigerte den Leucineinbau und die Valin-, Methionin-, Isoleucin-. und Alaninaufnahme durch den Hinterkörper. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß die extrazelluläre Primärkonzentration von Alanin 450 nmol/ml betrug; unter diesen Bedingungen ist schon normalerweise der Alaninefflux aus der Muskulatur stark herabgesetzt (108).
Bei den eigenen Untersuchungen zeigt Metenolonacetat selbst keine Wirkung auf die Alaninfreisetzung aus der Hinterkörpermuskulatur (Abb.12-14, Tab. 8); die beobachtete leichte Senkung kann, wie die Kontrollexperimente zeigen, auf die Applikation von Sesamöl zurückgeführt werden.
Andere Autoren (89) beschrieben für Metenolonacetat zwar eine muskelanabole Wirkung (Bestimmung der "Dissoziationskonstante" an der Gewichtszunahme von M. levator ani und Samenblasen), fanden jedoch keine allgemeine Stickstoffretention bei kastrierten Ratten.
Balzer und Palm (3) zeigten, daß Metenolonacetat bei männlichen Ratten (im Gegensatz zu weiblichen) den Leucineinbau nur in der Leber, dem Serumeiweiß und im M. levator ani, nicht aber

im M. gastrocnemius steigert.
Ein zusammenfassender Vergleich der vorliegenden Befunde spricht eher für eine untergeordnete Bedeutung des Metenolonacetats für den Proteinumsatz repräsentativer Muskelgruppen des Körpers. Obwohl Alanin auch in der Muskulatur metabolisiert wird (Abbau oder de-novo-Synthese), sind an der Freisetzungsrate dieser Aminosäure Änderungen des Proteinumsatzes in der Regel sehr deutlich abzulesen (siehe Betamethasoneffekte, 5.3.b.2.1. und Abb. 12, Literaturübersicht bei Schwenen: 108).

Eine Senkung der Alaninfreisetzung um durchschnittlich 5-8 µmol/h x 30 g Muskulatur (Abb. 12) ist in Versuchen zu messen, in denen Sesamöl (mit oder ohne Metenolonacetat) appliziert wurde. Die Ursache für diesen Effekt ist unklar. - Ein hemmender Effekt auf den Netto-Proteinabbau durch Fettsäuren-, Ketonkörper-, Lactat- oder Acetatangebot konnte von Rannels et al. (95) zwar am isolierten Herzen, nicht aber am Skelettmuskel nachgewiesen werden. Durch die Anwesenheit dieser Substanzen wurde während mehrstündiger Herzperfusionen einer Dissoziation von Polysomen in Ribosomenuntereinheiten entgegengewirkt. Ein gleicher Effekt konnte sowohl am Herzen als auch am Skelettmuskel durch Insulinzusatz erreicht werden (52).
Ob der in den vorliegenden Versuchen beobachtete Rückgang des Alanineffluxes eher einer erhöhten Proteinsynthese oder einer verminderten de-novo-Synthese aus Pyruvat bzw. Lactat (beide Substanzen zeigen in diesen Versuchen verminderte Freisetzungsraten , Abb. 10, Tab. 3, 5) entspricht, ist schwer zu entscheiden. Da jedoch die

weiter unten zu besprechende Glutaminfreisetzung keine Veränderung zeigt, spricht der Befund nicht so sehr für einen verminderten Netto-Proteinabbau als vielmehr für eine verminderte Alaninbildung durch geringere Bereitstellung von Pyruvat.

2.2. Glutamin

In den oben zitierten Untersuchungen von Stratman wird die muskuläre Glutaminfreisetzung durch Anabolica ebensowenig modifiziert wie durch Insulin oder Testosteron (116).
Die eigenen Versuche ergaben ebenfalls keine veränderte Glutaminfreisetzung (Abb. 15,16, Tab. 9) nach Metenolonacetat- oder Sesamölapplikation.
In Übereinstimmung mit den Befunden beim Alanin ist also auch aus dem Verhalten dieser zweiten "Leitaminosäure" der Muskulatur kein Hinweis auf eine anabolicumabhängige Änderung des Aminosäuren- oder Proteinumsatzes abzuleiten.

5.5. Wirkung der gleichzeitigen Gabe von Glucocorticoid und Anabolicum auf die Muskulatur

In den Kapiteln zur Glucocorticoid- und Anabolicawirkung ist bereits auf die bisher bekannten Einzelwirkungen der beiden Hormone auf die Skelettmuskulatur eingegangen worden.
Jüngste Arbeiten zur Wechselwirkung von Androgenen und Glucocorticoiden an den jeweiligen Rezeptoren des Muskelgewebes (79,80) legten nahe, zu untersuchen, ob die beobachteten Wirkungen der Glucocorticoide durch eine gleich-

zeitige Anabolicaapplikation abgeschwächt oder aufgehoben werden können. Bei Rezeptorstudien ließ sich durch Androgengabe die Glucocorticoidbindung im Muskelcytosol senken (79).

a) Wirkungen während der Vorbehandlungsphase in vivo

1. Körpergewicht

Während bei alleiniger Gabe von Betamethason und Metenolonacetat eine gegenläufige Wirkung der Hormone auf die Gewichtsentwicklung der Ratten zu beobachten ist (Abb. 4), bleibt unter kombinierter Behandlung nur noch der hemmende Glucocorticoideffekt sichtbar. Die absolute Gewichtsreduktion ist in diesen Versuchsreihen etwas geringer (rund 13 % gegenüber 18 % bei alleiniger Betamethasonapplikation); dieser Befund ist jedoch nicht durch das Anabolicum bedingt, sondern läßt sich auf die Sesamölgabe zurückführen.
In gleicher Weise zeigten Versuche von Santidrian Alegre (105) an kastrierten Ratten, daß die Behandlung mit Corticosteron einen testosteronpropionatbedingten Gewichtszuwachs aufhebt.

2. Wachstum der Samenblasen

Wie bereits im vorigen Kapitel erwähnt (5.4.a.2.), stimuliert Metenolonacetat das Samenblasenwachstum (Abb. 5).
Diese Steigerung bleibt auch bei Betamethasonbehandlung bestehen. Im Gegensatz zu den Befunden beim Körpergewicht führt das verwendete Glucocorticoid nicht zu einer Aufhebung der androgenen Beeinflußung des Samenblasenwachstums.

3. Blutglucose

Auf Grund des 24-stündigen Nahrungsentzugs fällt bei den adrenalektomiert-kastrierten Ratten die Blutglucosekonzentration signifikant ab (Abb. 6). Dieser Effekt wird durch Metenolonacetat- oder Sesamölapplikation allein nicht verändert. Dagegen ist nach Glucocorticoidsubstitution, sowohl allein als auch zusammen mit Sesamöl oder Metenolonacetat verabreicht, am Versuchstag ein signifikant höherer Blutglucosegehalt zu messen. Bei gemeinsamer Behandlung mit Betamethason und Metenolonacetat ist dabei die höchste Blutkonzentration von Glucose zu beobachten.

b) Perfusionsexperimente

1. Glucosestoffwechsel

1.1. Glucoseutilisation

Die Anhebung des Blutglucosespiegels in vivo unter kombinierter Hormongabe läßt sich nicht zwanglos aus der Glucoseaufnahme des perfundierten Hinterkörpers ableiten; die Glucoseutilisation zeigt unter diesen Bedingungen gegenüber den übrigen Betamethasonversuchen eher eine Zunahme (Abb. 8). Dadurch ist bei gleichzeitiger Betamethason- und Metenolonacetatgabe der hemmende Glucocorticoideffekt auf die Glucoseaufnahme durch die Muskulatur am schwächsten ausgeprägt (Abb. 9). Gegenüber den entsprechenden Kontrollversuchen mit Sesamölapplikation ergibt sich jedoch kein eindeutig signifikanter Effekt. Die oben beschriebene mäßige additive Wirkung kombinierter Hormonsubstitution auf die Blut-

glucosekonzentration im Hungerzustand ist möglicherweise auf einen verminderten Glucoseverbrauch anderer Gewebe (zum Beispiel des Fettgewebes) zurückzuführen; eine anabolicainduzierte Lipolyse (46,115) könnte auf einen derartigen Angriffspunkt hinweisen. Andererseits ist auch an eine vermehrte Glucosebereitstellung durch die Leber, in der die Aktivität verschiedener glycolytischer Enzyme nach Androgenapplikation gesenkt wird (37,39,48), zu denken.

1.2. Lactat- und Pyruvatbildung

Aus dem unveränderten Verhalten der Lactat- und Pyruvatfreisetzung(Abb. 10, Tab. 5) läßt sich keine wesentliche Änderung des intrazellulären Glucosestoffwechsels durch kombinierte Hormonbehandlung gegenüber den Versuchen mit Substitution der Einzelhormone ableiten.

1.3. Glykogengehalt des M. gastrocnemius

Auch der Befund eines unveränderten Glykogengehalts läßt sich in diesem Sinne interpretieren. Die schon durch alleinige Glucocorticoidsubstitution ausgelöste erhöhte Glykogenspeicherung der Muskulatur wird durch eine zusätzliche Primobolan^{R}- oder Sesamölapplikation nicht weiter verändert (Abb. 11, Tab. 7). Auf das mögliche Zusammenwirken von Glucocorticoiden (7,69) und Insulin (6) beim Vorgang der Glykogensynthese wurde bereits eingegangen.

2. Alanin- und Glutaminfreisetzung aus der Muskulatur

Zur Wirkung einer gleichzeitigen Gabe von Glucocorticoiden und Androgenen bzw. Anabolica auf den Aminosäuren- und Stickstoffumsatz des Organismus sind verschiedene in-vivo-Untersuchungen durchgeführt worden (als Übersicht siehe 64). Santidrian Alegre (105) beschreibt bei adrenalektomiert-kastrierten Ratten nach Gabe von Testosteronpropionat eine herabgesetzte renale Stickstoffausscheidung bei unveränderter 3-Methylhistidinexkretion (als Maß für den Abbau von Muskelproteinen). Eine zusätzliche Corticosteronbehandlung führte zu einer erheblichen Zunahme der Stickstoffexkretion und, bei höheren Dosen, auch zu einer Steigerung der 3-Methylhistidin-Ausscheidung. Aus der Arbeit geht allerdings nicht hervor, ob unter diesem Applikationsschema eine komplette Aufhebung der Androgenwirkung eintrat.

Untersuchungen am Menschen mit exogener oder endogener Hyperglucocorticoidämie ergaben Anhaltspunkte dafür, daß eine gesteigerte Stickstoffexkretion (als Ausdruck einer katabolen Stoffwechsellage) durch zusätzliche Anabolicumapplikation aufzuheben ist. Weller zeigte beispielsweise, daß eine Verabreichung von Metenolonacetat die unter Prednisolongabe erhöhte Stickstoffausscheidung im Urin wieder normalisiert (125). Auch Karjala und Ford (55) erzielten bei dexamethasonbehandelten Patienten durch Nandrolongabe einen gleichen Effekt.

In vivo sind darüberhinaus weitere Interaktio-

nen von Glucocorticoiden und Anabolica im Regelkreis des Nebennierenrinden-Hypophysen-Systems zu beobachten. Bei Ratten wurde nachgewiesen, daß Metenolonacetatgabe eine Nebennierenrindenatrophie unter exogener Cortisolgabe verhindern kann (126). Wynn et al. (129) zeigten, daß Methandienon die 17-Ketosteroidausscheidung im Urin sowohl bei Personen mit normaler Hypophysenfunktion als auch bei Akromegalie- oder Cushing-Patienten senkt.
Untersuchungen, welche die Lokalisation des aus in-vivo-Befunden abzuleitenden Glucocorticoid-Anabolica-Antagonismus auf den Proteinumsatz ermöglichen, liegen bisher nicht vor. Auch fehlen Angaben zu Veränderungen der Freisetzungsraten einzelner Aminosäuren aus der Skelettmuskulatur, dem größten Proteinreservoir und, neben der Leber, quantitativ wichtigsten Ort des Proteinumsatzes des Körpers. Lediglich Santidrian Al⁄egre (105) zeigte durch Messung der 3-Methylhistidinausscheidung, daß möglicherweise ein durch niedrige Corticosterondosen ausgelöster Proteinabbau durch Testosteronpropionat aufzuheben ist, nicht jedoch bei einer höher dosierten Corticosteronbehandlung.
Dieser letzte Befund stimmt mit dem Verhalten der beiden Aminosäuren Alanin und Glutamin in den vorliegenden Experimenten überein.

2.1. Alanin

Die betamethasonbedingte Steigerung der Alaninfreisetzung läßt sich durch eine gleichzeitige Primobolan^{R}-Substitution nicht verhindern; die

leichte Senkung der Alaninabgabe ist durch Sesamöl bedingt (Abb. 12,13). Dies deckt sich mit den oben bereits besprochenen Ergebnissen einer alleinigen Primobolan^{R}- oder Sesamölgabe (5.4.b.2.1.).

2.2. Glutamin

Für die Glutaminfreisetzung gilt ähnliches wie für die Freisetzung von Alanin. Es zeigt sich auch bei kombinierter Behandlung ausschließlich der schon beschriebene Glucocorticoideffekt (Abb. 16,17). Sesamöl oder Metenolonacetat bleiben wirkungslos.

Die aus den ausgedehnten Untersuchungen von Weller (125) durch Messung der Urinstickstoffausscheidung gewonnene Aussage, daß für einen anabolen Effekt ein absolutes oder relatives Eiweißdefizit (bzw. eine "katabole" Stoffwechsellage) Voraussetzung ist, kann durch die Hinterkörperperfusionen nicht bekräftigt werden. Der von Weller beobachtete antagonistische Effekt am Gesamtkörper bezieht sich also eher auf andere Organe. Die Versuche von Balzer und Palm (3) lassen vermuten, daß es sich dabei möglicherweise um Effekte auf die Leber und andere nicht-muskuläre Organe handelt.

6. Zusammenfassung

Adrenalektomierte und adrenalektomiert-kastrierte Ratten wurden sechs Tage mit einem Glucocorticoid (Betamethason: Celestan^{R}) und/oder einem Anabolicum (Metenolonacetat: Primobolan^{R}) behandelt; als Kontrollen dienten Tiere, denen die entsprechenden Lösungsmittel (NaCl-Lösung bzw. Sesamöl) injiziert wurden.

Am sechsten Tag post op. wurden, im Anschluß an einen 24-stündigen Nahrungsentzug, die isolierten Hinterkörper dieser Ratten rezirkulierend perfundiert, um über Substratveränderungen im Perfusionsmedium auf den Stoffwechsel der Hinterkörpermuskulatur schließen zu können.

Im einzelnen ergaben sich dabei folgende Befunde:

1. Nach sechstägiger Glucocorticoidbehandlung ist die Glucoseaufnahme des Muskelpräparats um 40 % gesenkt; die Lactatfreisetzung bleibt demgegenüber unverändert, so daß die Rückgewinnung dieses Gluconeogenesevorläufers relativ zunimmt.
   Gleichzeitig ist die Sauerstoffaufnahme des Präparats, möglicherweise als Folge einer verminderten Glucoseoxidation, herabgesetzt.
   Der Glykogengehalt der perfundierten Muskulatur betamethasonbehandelter Ratten ist erhöht.

2. Die Freisetzungsrate der von der Muskulatur bevorzugt abgegebenen Aminosäuren Alanin und Glutamin ist, als Symptom der eingetretenen proteinkatabolen Stoffwechsellage, nach mehrtägiger Glucocorticoidgabe hochsignifikant um 80 bzw. 90 % gesteigert.

3. In vivo wird unter diesen Bedingungen der durch die Nahrungskarenz ausgelöste Abfall der Blutglucosekonzentration sehr deutlich reduziert.

4. Zusätzliche Kastration der adrenalektomierten Ratten hat keine wesentliche Rückwirkung auf die Glucoseutilisation und die Aminosäurenfreisetzung des Präparats.

5. Ebenso bleiben spezifische Wirkungen einer sechstägigen Metenolonacetatgabe auf diese Prozesse aus.
Die beobachtete Senkung des Glucoseverbrauchs um rund 25 % und die leicht verminderten Freisetzungsraten von Lactat, Pyruvat und Alanin in diesen Versuchen können auf die Applikation des triglyceridhaltigen Lösungsmittels Sesamöl zurückgeführt werden.

6. Während des Behandlungszeitraumes in vivo bewirkt Metenolonacetat eine leichte Zunahme des Körpergewichts; die Blutglucosekonzentration wird dabei nicht verändert.
Als Ausdruck der Wirksamkeit der Behandlung wird das Wachstum der Samenblasen stimuliert.

7. Bei gleichzeitiger Gabe von Metenolonacetat und Betamethason bleiben die beschriebenen Stoffwechselwirkungen des Glucocorticoids voll erhalten; andererseits wird die androgentypische Steigerung des Samenblasenwachstums durch Betamethason nicht unterdrückt.

Schluß

Während das verwendete Glucocorticoid Betamethason (Celestan^{R}) zu sehr deutlichen Effekten auf die Rattenmuskulatur führte, welche die "katabole Natur" dieser Hormone unterstreichen, zeigte das Anabolicum Metenolonacetat (Primobolan^{R}) bei alleiniger Gabe nur solche Wirkungen, wie sie auch durch das Lösungsmittel Sesamöl auszulösen waren. Die Wirksamkeit und "androgene Qualität" des Präparats manifestierte sich jedoch in einer Steigerung des Körpergewichts und des Samenblasenwachstums.

Bei kombinierter Behandlung mit beiden Hormonen ergab sich kein Hinweis auf eine wechselseitige Beeinflussung; insbesondere ließ sich der glucocorticoidbedingte erhöhte Aminosäurenefflux aus der Muskulatur durch das Anabolicum nicht unterdrücken.

Die mehrfach beschriebene antagonistische Wirkung der beiden Hormonklassen auf die renale Stickstoffausscheidung in vivo beruht demnach offenbar auf Stoffwechselveränderungen in anderen Organen als der Skelettmuskulatur.

Literatur

1. Abramova, V.V. und Fedotov, V.P. (1974)
Effects of insulin and glucose on the glucose consumption and glycogen synthesis by rat diaphragm
Bull. Exp. Biol. Med. 77, 764-766

2. Aikawa, T., Matsutaka, H., Yamamoto, H., Okuda, T., Ishikawa, E., Kawano, T. und Matsumura, E. (1973)
Gluconeogenesis and amino acid metabolism II: Inter organ relations and roles of glutamine & alanine in the amino acid metabolism of fasted rats
J. Bioch. Tokyo 74, 1003-1017

3. Balzer, H. und Palm, D. (1965)
Die Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels und der Harnstoffbildung durch 1-Methyl-Δ-Androstenolon-Acetat (Metenolonacetat, Primobolan^{R}) und Reserpin
Arch. Exp. Pathol. Pharm. 250, 240-241

4. Beatty, C.H. und Bocek, R.M. (1971)
Interrelation of carbohydrate and palmitate metabolism in skeletal muscle
Am. J. Physiol. 220, 1928-1934

5. Bergamini, E., Bombara,G. und Pellegrino, C. (1969)
The effect of testosterone on glycogen metabolism in rat levator ani muscle
Biochim. Biophys. Acta 177, 220-234

6. Bergamini, E. (1969)
Additive effects of testosterone and insulin on glycogen content and 2deoxyglucose phosphorylation in rat levator ani muscle
Biochim. Biophys. Acta 177, 235-240

7. Bergamini, E. (1975)
Different mechanisms in testosterone action on glycogen metabolism in rat perineal and skeletal muscles
Endocrinology 96, 77-84

8. Berger, M., Hagg, S., Goodman, M.N. und Ruderman, N,M. (1976)
Glucose metabolism in perfused skeletal muscle. Effects of starvation, diabetes, fatty acids, acetoacetate, insulin and exercise on glucose uptake and disposition
Biochem. J. 158, 191-202

9. Bernt, E. und Bergmeyer, H.U. (1974)
L-Glutamat, UV-Test mit Glutamat-Dehydrogenase und NAD
in: Methoden der enzymatischen Analyse, Hrsg.: Bergmeyer, H.U., Verlag Chemie, Weinheim, Bd II, 1749-1753

10. Betke, K. und Savelsberg, W. (1950)
Stufenphotometrische Hämoglobinbestimmung mittels Cyanhämiglobin
Biochem. Z. 320, 431-439

11. Bowman, R.H. (1966)
Effects of diabetes, fatty acids, and ketone bodies on tricarboxylic acid cycle metabolism in the perfused rat heart
J. Biol. Chem. 241, 3041-3048

12. Breuer, C.B. und Florini, J.R. (1965)
Amino acid incorporation into protein by cell-free systems from rat skeletal muscle IV
Biochem. J. 4, 1544-1550

13. Bullock, G., White, A.M. und Worthington, J. (1968)
The effect of catabolic and anabolic steroids on amino acid incorporation by skeletal muscle ribosomes
Biochem. J. 108, 417-425

14. Bullock, G.R., Carter. E.E., Elliot, P., Peters, R.F., Simpson, P. und White, A.M. (1972)
Relative changes in the function of muscle ribosomes and mitochondria during the early phase of steroid induced catabolism
Biochem. J. 127, 881-892

15. Bush, I.E. (1953)
Species differences and other factors influencing adrenocortical secretion
Ciba foundation colloquia in Endocrinology 7, 210-217, Little, Brown & Co.

16. Caldwell, M.D., Lacy, W.W. und Exton, J.H. (1978)
Effects of adrenalectomy on the amino acid and glucose metabolism of perfused rat hindlimbs
J. Biol. Chem. 253, 6837-6844

17. Campbell, J. und Rastogi, K.S. (1968)
Elevation in serum insulin, albumin, and free fatty acids, with gain in liver lipid and protein, induced by glucocorticoid treatment in dogs
Can. J. Physiol. Pharmacol. 46, 421-429

18. Cassier, C. (1983)
Med. Diss., Universität Düsseldorf

19. Cohen, P. (1979)
The hormonal control of glycogen metabolism in mamalian muscle by multivalent phosphorylation
Biochem. Soc. Trans. 7, 459-480

20. Coone, H.J. (1982)
Med. Diss., Universität Düsseldorf

21. Cori, C.F. (1931)
Mammalian carbohydrate metabolism
Physiol. Rev. 11, 143-275

22. Crane,R.K. und Sols, S. (1955)
Animal tissue hexokinases
in: Methods of enzymology 1, Hrsg.: Colowick, S.P. und Kaplan, N.O., Academic press, New York, 277-286

23. Czok, R. und Lamprecht, W. (1974)
Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glycerat-2-phosphat
in: Methoden der enzymatischen Analyse, Hrsg.: Bergmeyer, H.U., Verlag Chemie, Weilheim, Bd II, 1491-1496

24. D'Agostino, A.N. und Chiga, M. (1966)
Cortisone myopathy in rabbits, a light and electron microscop study
Neurology 16, 257-263

25. Dahlmann, B., Mai, B. und Reinauer, H. (1980)
The influence of testosterone on the alkaline proteolytic activity in rat skeletal muscle
Biochim. Biophys. Acta 631 (3), 479-486

26. Dahlmann, B., Widjaja,A. und Reinauer, H. (1981)
Antagonistic effects of endurance training and testosterone on alkaline proteolytic activity in red skeleton muscles

27. Dardenne, U. (1961)
The therapeutic applications of anabolic steroids in ophthalmology
Acta endocr. 39 (3), 143-153

28. De Loecker, W. und Stas, M.L. (1963)
Effect of cortisol treatment on free amino acid levels in rats
J. Endocrinol. 59, 57-63

29. Dorfman, R.I. und Kincl, F.A. (1963)
Relative potency of various steroids in an anabolic-androgenic assay using the castrated rat
Endocrinology 72, 259-266

30. Drill, V.A. (1961)
Steroids and growth
in: Living systems (ed. by Zarrow, M.X.),
Basic books, New York, 383-405

31. Elwyn, D.H., Parikh, H.C. und Shoemaker, W.C. (1968)
Amino acid movements between gut, liver, and periphery in unanesthtized dogs
Am. J. Physiol. 215, 1260-1275

32. Felig, P. (1973)
The glucose-alanine cycle
Met. 22, 179-207

33. Felig, P., Wahren,J. und Räf,L. (1973)
Evidence of inter-organ amino acid transport by blood cells in humans
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 70, 1775-1779

34. Felig, P., Wahren, J., Karl, I., Cerasi, E., Luft, R. und Kipnis, D.M. (1973)
Glutamine and glutamate metabolism in normal and diabetic subjects
Diabetes 22, 573-576

35. Fischer, U. und Hahn, H.J. (1970)
Die Verwertung von Glucose und Aminosäuren in der Muskulatur unter Einwirkung von anabolen Hormonen
Endokrinologie 57, 69-80

36. Fishman, R.A. und Reiner, M. (1972)
Failure of hydrocortisone to alter the transport of hexoses into rat brain and other tissues
J. Neurochem. 19, 2221-2224

37. Fujii, T., Kamei, T., Negami, S. und Fujii, E. (1963)
Sex difference of metabolism in rat liver after testosterone propionat administration
Endocrinol. Jpn. 10, 254-259

38. Garland, P.B., Newsholme, E.A. und Randle, P.J. (1964)
Regulation of glucose uptake by muscle
Biochem. J. 93, 665-678

39. Gazzarini, A. und Zanotti, C. (1955)
Variazioni del Tasso della Succinodehydrogenasi Epatica di Ratte in Seguito a castrazione
Boll. Soc. ital. Biol. sper. 31, 235-237

40. Goldberg, A.L. und Chang, T.W. (1978)
Regulation and significance of amino acid metabolism in skeletal muscle
Fed. Proc. 37, 2301-2307

41. Goldman, J.K. und Frohman, L.A. (1974)
Effects of glucocorticoid administration to rats on in vitro intermediary metabolism
J. Pharm. Exp. Ther. 188, 310-317

42. Goodman, M.N., Berger, M. und Ruderman, N.B. (1974)
Glucose metabolism in rat skeletal muscle at rest. Effect of starvation, diabetes, ketone bodies and free fatty acids
Diabetes 23, 881-888

43. Gutman, I. und Wahlefeld, A.W. (1974)
L-(+)-Lactat-Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase und NAD^+
in: Methoden der enzymatischen Analyse, Hrsg.: Bergmeyer, H.U., Verlag Chemie, Weinheim, Bd II, 1510-1514

44. Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis (1949)
Hrsg.: Frerichs, Arends und Zörnig, Springer-Verlag, Bd II, 738-739

45. Herrmann, J. und Staib, W. (1969)
Beziehungen zwischen Lipolyse, Gluconeogenese und Insulinsekretion nach Cortisolgabe an Ratten
Eur. J. Biochem. 7, 427-433

46. Hervey, G.R. und Hutchinson, I. (1973)
The effects of testosterone on body weight and composition in the rat
J. Endocrinol. 57, XXIV

47. Houtsmuuler, A.J. (1965)
Der Einfluß von Nandrolondekanoat (Deca-Durabolin^R) auf den Glucose-Toleranztest bei Diabetes
ref. Diabetologia 1, 80

48. Huggins, C. und Yao, F.O. (1959)
Influence of hormones on liver I
Effects of steroids and thyroxine on pyridine nucleotide-linked dehydrogenases
J. exp. Med. 110, 899-919

49. Ingle, D.J. und Baker, B.L. (1953)
Physiological and therapeutic effects of corticotropin (ACTH) and cortisone
Springfield, III, Thomas, S. 20

50. Ishikawa, E., Aikawa, T. und Matsutaka, H. (1972)
The role of alanine as a major precursor among amino acids for hepatic gluconeogenesis and as a major end product of the degradation of amino acids in rat tissues
J. Biochem. Tokyo 1097-1099

51. Ishikawa, E. (1976)
The regulation of uptake and output of amino acids by rat tissues
Adv. Enzyme Regul. 14, 117-136

52. Jefferson, L.S., Rannels, D.E., Munger, B.L. und Morgan, H.E. (1974)
Insulin in the regulation of protein turnover in the heart and skeletal muscle
Fed. Proc. 33, 1098-1104

53. Jefferson, L.S. (1975)
A technique for perfusion of an isolated preparation of rat hemicorpus
Methods Enzymol. 39, 73-82

54. Junkmann, K. und Suchowsky, G. (1962)
Research on anabolic-active steroids
Arzneimittelforschung 12, 214-218

55. Karjala, R.J. und Ford, R.V. (1964)
Prolonged anticatabolic activity of nandrolone decanoate during corticosteroid therapy
Geriatrics 19, 511-516

56. Kochakian (1946)
The protein anabolic effects of steroid hormones (ed. by Harris, R.S. und Thimann, K.V.), Vol.4, Academic Press, New York, 255-310

57. Kochakian, C.D., Tillotsen, C. und Endahl, G.L. (1956a)
Castration and growth of muscle in the rat
Endocrinology 52, 226-231

58. Kochakian, C.D. und Costa, G. (1959)
The effect of testosterone propionate on the protein and carbohydrate metabolism in the depancreated castrated dog
Endocrinology 65, 298-309

59. Kochakian, C.D. (1975)
Definition of androgens and protein anabolic steroids
Pharmacol. Therap. Bd I, 149-177

60. Koski, C.L., Rifenberick, D.H. und Max, S.R. (1974)
Oxidative metabolism of skeletal muscle in steroid atrophy
Arch. Neurol. 31, 407-410

61. Krebs, H.A. und Henseleit, K. (1932)
Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 210, 33-66

62. Krieg, M. (1976)
Characterization of the androgen receptor in the skeletal muscle of the rat
Steroids 28, 261-274

63. Krüskemper, H.L. (1963)
Anabole Steroide
Thieme, Stuttgart, S.33

64. Krüskemper, H.L. (1963)
Anabole Steroide
Thieme, Stuttgart, S.60

65. Kühn-Velten, N. (1978)
Med. Diss., Universität Düsseldorf

66. Landon, J., Wynn, V. und Samols, E. (1963)
The effect of anabolic steroids on blood sugar and plasma insulin levels in man
Metabolism 12, 924-935

67. Leonhard, S.L. (1952)
A glycostatic effect of testosterone on the perineal muscles of the rat
Endocrinology 50, 199-205

68. Leonhard, S.L. (1952)
The effect of castration and testosterone propionat injection on glycogen storage in skeletal muscle
Endocrinology 51, 293-297

69. Leonhard, S.L. (1953)
Glycogen deposition in different skeletal muscles induced by cortisone and estradiol
Endocrinology 53, 226-232

70. Leung, K. und Munck, A. (1975)
Peripheral actions of glucocorticoids
Annu. Rev. Physiol. 37, 245-272

71. Long, C.N.H. und Katzin, B. (1938)
Effect of adrenal cortical hormone on carbohydrate stores of fasted hypophysectomized rats
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 38, 516-518

72. Long, C.N.H., Katzin, B. und Fry, E.G. (1940)
The adrenal cortex and carbohydrate metabolism
Endocrinology 26, 309-344

73. Lund, P. (1974)
L- Glutamin: Bestimmung mit Glutaminase und Glutamatdehydrogenase
in: Methoden der enzymatischen Analyse, Hrsg.: Bergmeyer, H.U., Verlag Chemie, Weinheim, Bd II, 1767-1769

74. Maizels, E.Z., Ruderman, N.B., Goodman, M.N. und Lau, D. (1977)
Effect of acetoacetate on glucose metabolism in the soleus and extensor digitorum longus muscles of the rat
Biochem. J. 162, 557-568

75. Matsutaka, H., Aikawa, T., Yamamoto, H. und Ishikawa, E. (1973)
Gluconeogenesis and amino acid metabolism III: Uptake of glutamine and output of alanine and ammonia by non-hepatic splanchnic organs of fasted rats and their metabolic significance
J. Biochem. Tokyo 74, 1019-1029

76. Mayer, M., Amin, R. und Shafir, E. (1974a)
Rat myofibrillar protease: Enzyme properties and adaptive changes in conditions of muscle protein degradation
Arch. Biochem. Biophys. 161, 20-25

77. Mayer, M. und Rosen, F. (1975)
Glucocorticoid receptors in the skeletal muscle
Isr. J. Med. Sci. 11, 699-707

78. Mayer, M. Amin, R., Milholland, R.J. und Rosen, F. (1976)
Possible significance of myofibrillar protease in muscle catabolism
Exp. Mol. Path. 25, 9-19

79. Mayer, M. und Rosen, F. (1977)
Interaction of glucocorticoids and androgens with skeletal muscle
Metabolism 26, 937-962

80. Michel, G. und Baulieu, E.E. (1980)
Androgen receptor in rat skeletal muscle: Characterization and physiological variations
Endocrinology 107, 2088-2098

81. Munck, A. (1971)
Glucocorticoid inhibition of glucose uptake by peripheral tissues: old and new evidence, molecular mechanisms, and physiological significance
Perspect. Biol. Med. 14, 265-289

82. Neely, J.R. und Morgan, H.E. (1974)
Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle
Annu. Rev. Physiol. 36, 413-459

83. Newsholme, E.A. und Randle, P.J. (1964)
Regulation of glucose uptake by muscle
Biochem. J. 93, 641-651

84. Owen, E.E. und Robinson, R.R. (1963)
Amino acid extraction and ammonia metabolism by the human kidney during the prolonged administration of ammonium chloride
J. clin. Invest. 42, 263-276

85. Parmeggiani, A. und Bowman, R.H. (1963)
Regulation of phosphofructokinase activity by citrate in normal and diabetic muscle
Biochem. Biophys. Res. Com. 12, 268-273

86. Peter, J.B., Verhaag, D.A. und Worsfeld, M. (1970)
Study of steroid myopathy, examination of the possible effect of triamcinolone on mitochondria and sacrotubular vesicles of rat skeletal muscle
Biochem. Biopharmacol. 19, 1627-1635

87. Peters, R.F., Richardson, M.C., Small, M. und White, A.M. (1970)
Some biochemical effects of triamcinolone acetonide on rat liver and muscle
Biochem. J. 116, 349-355

88. Potts, G.O., Arnold, A. und Beyler, A.L. (1976)
Anabolic-androgenic steroids, Hrsg.: Kochakian, C.D., S.373, in: Handbuch der exp. Pharm. 43, Springer

89. Potts, G.O., Arnold, A. und Beyler, A.L. (1976)
Anabolic-androgenic steroids,
Hrsg.: Kochakian, C.D., S. 387,
in: Handbuch der exp. Pharm. 43, Springer

90. Powers, M.L. und Florini, J.R. (1975)
A direct effect of testosterone on muscle cells in tissue culture
Endocrinology 97, 1043-1047

91. Ramey. E.R. (1975)
Corticosteroids and skeletal muscle
Kap. 17 in: Handbook of Physiology, Vol. VI, Adrenal gland, Hrsg.: Blaschko, Smith, A.D. und Sayes,G.

92. Randle, P.J., Garland, P.B., Hales, C.N. und Newsholme, E.A. (1963)
The glucose-fatty acid cycle
Lancet 1, 785-789

93. Randle, P.J., Newsholme, E.A. und Garland, P.B. (1964b)
Regulation of glucose uptake by muscle. 8. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate and diabetes and starvation on uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles
Biochem. J. 93, 652-664

94. Randle, P.J. (1965)
The glucose-fatty-acid cycle
Kap. 25 in: On the nature and treatment of diabetes, 361-367

95. Rannels, D.E., Hjalmarson, A.C. und Morgan, H.E. (1974)
Effects of noncarbohydrate substrates on protein synthesis in muscle
Am. J. Physiol. 226, 528-539

96. Rannels, R.S., Rannels, D.E., Pegg,A.E. und Jefferson, L.S. (1978)
Glucocorticoid effects on peptide-chain initiation in skeletal muscle and heart
Am. J. Physiol. 235, E134-E139

97. Reimer, F., Löffler, G., Henning, G. und Wieland, O.H. (1975)
Untersuchungen zum muskulären Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel am Modell des hämoglobinfrei perfundierten Rattenhinterbeins
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 356, 1055-1066

98. Rennie, M.J., Winder, W.W. und Holloszy, J.O. (1976)
A sparing effect of increased plasma fatty acids on muscle and liver glycogen content in the exercising rat
Biochem. J. 156, 647-655

99. Rennie, M.J. und Holloszy, J.O. (1977)
Inhibition of glucose uptake and glycogenolysis by availability of oleate in well-oxygenated perfused skeletal muscle
Biochem. J. 168, 161-170

100. Ruderman, N.B., Houghten, C.R.S. und Hems, R. (1971)
Evaluation of the isolated perfused rat hindquarter for the study of muscle metabolism
Biochem. J. 124, 639-651

101. Ruderman, N.B. (1975)
Muscle amino acid metabolism and gluconeogenesis
Annu. Rev. Med. 26, 245-258

102. Russell, J.A. und Craig, J. (1939)
Adrenal cortical hormone and anterior pituitary extract on carbohydrate levels in fasted hypophysectomized rats
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 39,59

103. Ryan, A.J. (1981)
Anabolic steroids are fool's gold
Fed. Proc. 40, 2682-2688

104. Ryan, W.L. und Carver, M.J. (1963)
Intermediate and prolonged effect of hydrocortisone on free amino acids of rat skeletal muscle
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 114, 816-819

105. Santidrian Alegre, S. (1980)
Effects of castration and adrenalectomy on the rate of muscle protein breakdown in male rats treated with several doses of androgens and glucocorticoids
Reproduccion 4, 201-211

106. Schadewaldt, P. (1980)
Rer. nat. Diss., Universität Düsseldorf

107. Schonfeld, G. und Kipnis, D.M. (1968)
Effects of fatty acids on carbohydrate and fatty acid metabolism of rat diaphragm
Am. J. Physiol. 215, 513-522

108. Schwenen, M. (1981)
Skelettmuskulatur und metabolische Homöostase: Physiologische und pathophysiologische Aspekte der Glucocorticoidwirkung auf den Muskelstoffwechsel
Habilitationsschrift der Universität Düsseldorf

109. Seifter,S., Dayton, S., Novic, B. und Muntwyler, E. (1950)
The estimation of glycogen with the anthrone reagent Arch. Biochem. 25, 191-200

110. Sirek, O.V. und Best, C.H. (1953)
The protein anabolic effect of testosterone-propionate and its relationship to insulin
Endocrinology 52, 390-395

111. Smith, O.K. und Long, C.N.H. (1967)
Effect of cortisol on the plasma amino nitrogen of eviscerated adrenalectomized-diabetic rats
Endocrinology 80, 561-566

112. Staschock, W. (1978)
Med. Diss., Universität Düsseldorf

113. Steele, R. (1975)
Influence of corticosteroids on protein and carbohydrate metabolism
in: Handbook of Physiology-Endocrinology VI Adrenal gland, ed. by H. Blaschko, Sayers, G. und Smith, A.D., American Physiological Society, Washington DC, 135-167

114. Steinbach, M. (1968)
Über den Einfluß anaboler Wirkstoffe auf Muskelkraft und Muskeltraining
Sportarzt und Sportmedizin 19 (11), 485-492

115. Stone, M.H. und Lippner, H. (1978)
Responses to intensive training and methandrostenolone administration
Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 375,141-146

116. Stratman, F.W. (1978)
Influence of anabolic hormones on protein metabolism in the perfused rat hindlimb: a technique for cyclic cross-perfusion of isolated limb and liver
J. Ster. Biochem. 9, 1169-1177

117. Student (W.S. Gosset, 1927)
Errors of routine analysis
Biometrica 19, 151-164

118. Suchowsky, G.K. und Junkmann, K. (1962)
Anabolic steroids and their side-effects
Acta Endocrinol. 39, 68-78

119. Talaat, M., Habib, Y.A. und Habib, M. (1957)
The effect of testosterone on carbohydrate metabolism of normal subjects
Arch. Int. Pharmacodyn. 111, 215-224

120. Thienhaus, R., Tharandt, L., Zais, U. und Staib, W. (1975)
Einfluß von Glucocorticoiden auf die Freisetzung von Aminosäuren des perfundierten Hinterkörpers adrenalektomierter Ratten
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 356, 811-817

121. Thomas, F.M., Munro, H.N. und Young, V.R. (1979)
Effect of glucocorticoid administration on the rate of muscle protein breakdown in vivo in rats
Bioch. J. 178, 139-146

122. Tice, L.W. und Engel, A.G. (1967)
The effect of glucocorticoids on red and white muscle in the rat
Am. J. Pathol. 50, 311-333

123. Tonelli, G., Patridge, R. und Ringler, J. (1965)
Body and muscle weight depressing effects and thymolytic potencies of glucocorticoids in the rat
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 119, 136-142

124. Villar-Palasi, C. und Larner, J. (1968)
The hormonal regulation of glycogen metabolism in muscle
Vitam. Horm. 26, 65-118

125. Weller, O. (1961)
Die antikatabole Wirkung des 1-Methyl-Δ^1-androstenolons (Metenolon)
Med. Welt 40, 2073-2078

126. Weller, O. (1966)
Die Wirkungsabhängigkeit anaboler Steroide von Lebensalter und Geschlecht sowie ihr Einfluß auf die Nebennieren
Med. Welt 61,1, 22-27

127. Werner, W., Rey, H.G. und Wielinger, H. (1970)
Über die Eigenschaft eines Chromogens für die Blutglucosebestimmung nach der GOD/POD-Methode
Z. Anal. Chem. 252, 224-228

128. Williamson, D.H. (1974)
L-Alanin, Bestimmung mit Alanindehydrogenase in: Methoden der enzymatischen Analyse
Hrsg.: Bergmeyer, H.U., Verlag Chemie, Weinheim, Bd. II, 1491-1496

129. Wynn, V., Landon, J. und James, V.H.T. (1962)
Effect of an anabolic steroid (Methandienone) on pituitary-adrenal function in the human
J. Endocrinol. 25, 199-209

130. Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, Basel (1960), 6, S.32

Anhang:

Datentabellen

	0.	1.	3.	5.	6.Tag	n
ADX +	184.26	182.78	189.88	195.61	184.27	20
NaCl	±13.08	±14.89	±13.59	±13.31	±11.22	
	± 2.92	± 3.33	± 3.04	± 2.98	± 2.51	
	100.00	99.20	103.05	106.16	100.01	
ADX +	214.70	213.02	203.19	196.69	177.01	20
BL	±12.55	±14.08	±14.04	±14.26	±11.50	
	± 2.81	± 3.15	± 3.14	± 3.19	± 2.57	
	100.00	99.22	94.64	91.61	82.44	
ADX-K	199.11	194.11	195.6	199.82	186.5	20
+NaCl	±11.32	±12.27	±12.67	±12.83	±12.21	
	± 2,67	± 2.89	± 2.99	± 3.02	± 2.88	
	100.00	97.49	98.24	100.35	93.67	
ADX-K	223.13	218.28	205.51	202.13	184.08	20
+BL	±12.74	±13.28	±10.44	±11.71	±10.30	
	± 2.85	± 2.97	± 2.33	± 2.62	± 2.30	
	100.00	97.83	92.10	90.59	82.50	
ADX-K	189.05	185.85	184.8	189.65	178.4	10
+ÖL	± 5.13	± 4.99	± 5.30	± 7.99	± 8.92	
	± 1.62	± 1.58	± 1.68	± 2.53	± 2.82	
	100.00	98.31	97.75	100.32	94.37	
ADX-K	224.05	223.99	216.35	208.35	194.22	11
+ÖL	± 9.86	± 8.91	± 9.59	± 8.31	± 7.13	
+BL	± 2.97	± 2.69	± 2.89	± 2.51	± 2.15	
	100.00	99.98	96.57	93.00	86.69	
ADX-K	182.48	181.49	185.01	193.21	180.36	20
+PL	± 7.39	± 7.78	± 8.25	±10.14	±10.68	
	± 1.65	± 1.74	± 1.84	± 2.27	± 2.39	
	100.00	99.45	101.39	105.88	98.83	
ADX-K	212.18	213.1	204.65	199.25	182.08	20
+PL	±10.21	±12.67	±11.63	± 9.45	± 9.80	
+BL	± 2.28	± 2.83	± 2.60	± 2.11	± 2.19	
	100.00	100.43	96.45	93.91	85.81	

Tab. I: Entwicklung der Tiergewichte in g.
Angegeben ist jeweils $\bar{x} \pm s_E \pm s_{EM}$ und der prozentuale Anteil des Ausgangsgewichts.

	0.	1.	3.	5.	6.Tag	n
ADX + NaCl	94.75 ±13.62 ± 3.05	95.5 ±18.70 ± 4.18	97.5 ±17.05 ± 3.81	97.65 ±16.78 ± 4.07	63.24 ±17.49 ± 4.24	17
ADX + BL	100.75 ±25.87 ± 5.78	91.25 ±19.12 ± 4.27	96 ±17.37 ± 3.88	103.53 ±24.35 ± 5.91	84.06 ±22.08 ± 5.52	16
ADX-K +NaCl	90.28 ±22.13 ± 5.22	78.61 ±22.28 ± 5.25	84.72 ±18.03 ± 4.25	88.33 ±18.31 ± 4.32	48.06 ±15.06 ± 3.55	18
ADX-K +BL	91.84 ±22.56 ± 5.18	77 ±16.58 ± 3.71	82.75 ±19.63 ± 4.39	83 ±16.58 ± 3.71	71.75 ±16.96 ± 3.79	20
ADX-K +ÖL		82.14 ±25.47 ± 9.63	84.5 ±16.24 ± 5.13	88.5 ± 7.47 ± 2.36	55.5 ± 9.85 ± 3.11	10
ADX-K +ÖL +BL			87.5 ± 9.35 ± 3.82	87.27 ± 9.32 ± 2.81	73.64 ±10.27 ± 3.10	11
ADX-K +PL	112.94 ±19.37 ± 4.70	90.5 ±18.13 ± 4.05	99 ±18.25 ± 4.08	92.25 ±14.00 ± 3.13	53 ±10.31 ± 2.31	20
ADX-K +PL +BL	107.86 ±32.09 ± 8.58	85 ±24.22 ± 5.42	88.25 ±16.96 ± 3.79	94.25 ±20.47 ± 4.58	84.25 ±13.50 ± 3.02	20

Tab. II: Morgendliche Glucosekonzentrationen in der Schwanzvene in mg/dl.
Angegeben ist jeweils $\bar{x} \pm s_E \pm s_{EM}$ und n.

	0′	15′	30′	45′	60′	n
ADX +	7.350	7.345	7.315	7.300	7.277	7
NaCl	±0.032	±0.029	±0.035	±0.045	±0.040	
	±0.012	±0.011	±0.013	±0.017	±0.015	
ADX +	7.377	7.370	7.356	7.341	7.314	7
BL	±0.039	±0.029	±0.034	±0.033	±0.056	
	±0.015	±0.011	±0.013	±0.012	±0.021	
ADX-K	7.366	7.378	7.354	7.339	7.321	6
+NaCl	±0.042	±0.053	±0.046	±0.049	±0.045	
	±0.017	±0.022	±0.019	±0.020	±0.018	
ADX-K	7.378	7.388	7.370	7.366	7.347	6
+BL	±0.027	±0.025	±0.032	±0.029	±0.029	
	±0.011	±0.010	±0.013	±0.012	±0.012	
ADX-K	7.393	7.388	7.378	7.368	7.351	4
+ÖL	±0.014	±0.017	±0.017	±0.017	±0.015	
	±0.007	±0.009	±0.009	±0.008	±0.007	
ADX-K	7.428	7.426	7.419	7.411	7.397	5
+ÖL	±0.032	±0.033	±0.037	±0.037	±0.039	
+BL	±0.014	±0.015	±0.016	±0.017	±0.017	
ADX-K	7.380	7.386	7.367	7.349	7.330	6
+PL	±0.031	±0.040	±0.033	±0.029	±0.028	
	±0.013	±0.016	±0.014	±0.012	±0.011	
ADX-K	7.393	7.389	7.381	7.364	7.345	8
+PL	±0.029	±0.036	±0.029	±0.029	±0.030	
+BL	±0.010	±0.013	±0.010	±0.010	±0.011	

Tab. III: pH-Verlauf während 60 minütiger Hinterkörperperfusion.
Angegeben ist jeweils $\bar{x} \pm s_E \pm s_{EM}$ und n.

	0′	15′	30′	45′	60′	n
ADX +	503.0	469.2	449.4	372.4	365.0	7
NaCl	±48.1	±25.4	±21.5	±37.3	±59.4	
	±18.2	± 9.6	± 8.1	±15.2	±24.2	
ADX +	562.0	517.7	500.6	473.6	466.7	7
BL	±52.9	±51.6	±51.7	±43.0	±48.3	
	±20.0	±19.5	±19.5	±16.3	±18.2	
ADX-K	454.7	379.6	375.8	335.1	328.4	6
+NaCl	±28.2	±48.2	±46.7	±37.2	±72.6	
	±11.5	±19.7	±19.0	±15.2	±29.6	
ADX-K	456.6	417.0	419.6	369.8	382.6	6
+BL	±21.6	±34.3	±32.8	±31.3	±33.9	
	± 8.8	±14.0	±13.4	±12.8	±13.8	
ADX-K	426.6	392.5	384.0	357.1	343.6	4
+ÖL	±21.0	±11.3	±18.0	±18.8	±20.4	
	±10.5	± 5.6	± 9.0	± 9.4	±10.2	
ADX-K	504.6	468.2	467.0	429.2	427.3	5
+ÖL	±53.3	±58.3	±47.9	±41.7	±37.6	
+BL	±23.8	±26.1	±21.4	±18.7	±16.8	
ASD-K	414.1	346.1	334.2	282.9	282.9	6
+PL	±44.8	±43.7	±42.4	±55.0	±55.7	
	±18.3	±17.9	±17.3	±22.5	±22.7	
ADX-K	455.4	395.6	394.7	353.5	347.4	8
+PL	±58.2	±60.1	±48.8	±58.3	±56.4	
+BL	±20.6	±21.2	±17.3	±20.6	±20.0	

Tab. IV: pO_2-Verlauf während 60 minütiger Hinterkörperperfusion. Angegeben ist jeweils $\bar{x} \pm s_E \pm s_{EM}$ und n.

	0′	15′	30′	45′	60′	n
ADX + NaCl	16.2 ±1.1 ±0.4	14.8 ±2.2 ±0.8	13.9 ±2.8 ±1.1	13.7 ±3.0 ±1.2	13.3 ±2.9 ±1.1	7
ADX + BL	14.4 ±1.6 ±0.6	13.0 ±1.9 ±0.7	13.1 ±2.0 ±0.8	13.4 ±1.2 ±0.4	14.2 ±1.3 ±0.5	7
ADX-K +NaCl	14.9 ±1.7 ±0.7	14.5 ±1.3 ±0.5	15.0 ±1.0 ±0.4	14.8 ±1.7 ±0.7	15.3 ±2.2 ±0.9	6
ADX-K +BL	12.9 ±1.2 ±0.5	13.2 ±1.4 ±0.6	13.2 ±1.2 ±0.5	13.7 ±0.8 ±0.4	14.1 ±1.0 ±0.4	6
ADX-K +ÖL	14.8 ±1.7 ±0.9	14.4 ±1.1 ±0.6	13.9 ±0.8 ±0.4	14.3 ±1.0 ±0.5	14.5 ±1.0 ±0.5	4
ADX-K +ÖL +BL	12.3 ±0.9 ±0.4	11.9 ±1.3 ±0.6	12.0 ±1.2 ±0.5	11.9 ±1.4 ±0.6	12.1 ±1.8 ±0.8	5
ADX-K +PL	15.1 ±1.8 ±0.8	14.9 ±1.5 ±0.6	15.1 ±1.3 ±0.5	14.9 ±1.5 ±0.6	14.8 ±1.7 ±0.7	6
ADX-K +PL +BL	13.5 ±2.4 ±0.9	13.1 ±2.3 ±0.8	13.2 ±2.0 ±0.7	13.3 ±1.8 ±0.7	13.6 ±1.7 ±0.6	8

Tab. V: Durchflußraten (ml Medium/min x 30 g Muskulatur).
Anagegeben ist jeweils $\bar{x} \pm s_E \pm s_{EM}$ und n.

	Glucose	Lactat	Pyruvat	Alanin	Glutamin	Glutamat	n
ADX + NaCl	285.71 ±56.28 ±21.27	123.15 ±37.26 ±14.08	+1.58 ±1.54 ±0.58	20.04 ±2.30 ±0.87	15.56 ±2.94 ±1.11	0.00 ±1.02 ±0.39	7
ADX + BL	173,51 ±17.46 ± 6.60	107.73 ±29.84 ±11.28	+2.25 ±1.69 ±0.64	31.80 ±5.23 ±1.98	27.49 ±2.98 ±1.12	0.34 ±0.42 ±0.16	7
ADX-K +NaCl	280.87 ±10.74 ± 4.39	115.29 ± 8.44 ± 3.44	+1.41 ±1.55 ±0.63	22.40 ±2.73 ±1.11	16.39 ±2.02 ±0.82	0.18 ±0.41 ±0.17	6
ADX-K +BL	152.03 ±36.30 ±14.82	99.81 ±19.85 ± 8.10	+0.40 ±3.01 ±1.23	35.47 ±4.25 ±1.74	29.63 ±3.83 ±1.56	0.03 ±0.93 ±0.38	6
ADX-K +ÖL	209.33 ±33.22 ±16.61	90.54 ± 4.85 ± 2.43	-1.08 ±1.53 ±0.77	15.81 ±1.91 ±0.96	15.23 ±1.74 ±0.87	0.35 ±0.24 ±0.12	4
ADX-K +ÖL +BL	129.65 ±30.40 ±13.59	95.83 ±31.05 ±13.89	+0.52 ±0.85 ±0.38	28.57 ±0.51 ±0.23	30.07 ±3.86 ±1.72	0.28 ±0.57 ±0.25	5
ADX-K +PL	240.89 ±25.01 ±10.21	100.31 ±19.89 ± 8.12	+1.31 ±0.73 ±0.30	17.26 ±3.45 ±1.41	15.08 ±1.71 ±0.70	0.21 ±0.27 ±0.11	6
ADX-K +PL +BL	193.84 ±23.17 ± 8.19	111.42 ±18.26 ± 6.46	+2.86 ±2.30 ±0.81	27.44 ±4.46 ±1.58	27.41 ±2.48 ±0.88	0.17 ±0.51 ±0.18	8

Tab. VI: Glucose-Aufnahme und Lactat-, Pyruvat-, Alanin-, Glutamin- und Glutamat-Abgabe in µmol/h x 30 g Muskulatur während 60 minütiger Hinterkörperperfusion. Angegeben ist jeweils $\bar{x} \pm s_E \pm s_{EM}$.

	ADX + L	ADX-K + L	ADX-K +ÖL	ADX-K +PL
ohne B	11.41±0.46[a]	8.71±0.18[a]	9.03±0.46	9.78±0.86
mit BL	11.19±0.53[b]	8.78±0.57[b]	10.01±1.05	9.52±0.80

Tab. VII: Lactat/Pyruvat-Quotient bei Perfusionsbeginn
Signifikanzen: a $p < 0.001$, b $p < 0.01$.

	ADX + L	ADX-K + L	ADX-K +ÖL	ADX-K +PL
ohne B	15.79±1,14	13.08±0.34[a]	15.15±0.93[a]	13.78±0.47
mit BL	13.86±0.53	12.57±0.63	13.50±0.63	13.38±0.40

Tab. VIII: Lactat/Pyruvat-Quotient nach 30 minütiger Hinterkörperperfusion. Signifikanzen: a $p < 0.05$

	ADX + L	ADX-K + L	ADX-K +ÖL	ADX-K +PL
ohne B	19.35±1.62	16.50±0.63	21.63±3.24	16.91±1.29
mit BL	16.82±0.38	17.63±1.54	17.97±1.71	15.11±0.53

Tab. IX: Lactat/Pyruvat-Quotient nach 60 minütiger Hinterkörperperfusion. Keine Signifikanz.

	Norm	ADX-K	ADX-K+PL	ADX-K+PL+BL
$\bar{x}$	0.145[a]	0.051[a,b,c]	0.409[b]	0.369[c]
s_{EM}	±0.008	±0.002	±0.023	±0.035
n	10	6	10	6

Tab. X: Samenblasengewichte in g, ohne und mit Hormonbehandlung. Signifikanzen a,b,c jeweils $p < 0.001$.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. W. Staib möchte ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und sein Interesse am Fortgang dieser Arbeit danken.
Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Schwenen danke ich für die Einführung in die Thematik, die Unterstützung bei den Operationen und für manchen Diskussionsbeitrag im Rahmen der Auswertung der Untersuchungen.
Meinem Kommilitonen C. Cassier danke ich für seine Mithilfe bei Operationen und bei der Behandlung der Ratten.
Frau M. Prengel und besonders Frau G. Hannemann möchte ich danken für ihre wertvolle und unermüdliche Hilfe bei den Analysen.
Nicht zuletzt danke ich Frau I. Wegling für die Durchführung der fotografischen Arbeiten.

Lebenslauf

Am 6. September 1957 wurde ich als Sohn von Dr. med. Friedrich Wagner und seiner Ehefrau Brigitte, geb. Proehl, in Einbeck geboren. Von Ostern 1964 bis zum Sommer 1967 besuchte ich in Dassel die Reinhard-von-Dassel-Schule und bis zum Sommer 1976 die Paul-Gerhardt-Schule.

Nach zunächst vier Monaten Grundwehrdienst begann ich dann mein Studium der Medizin in Regensburg. Mit dem Physikum im Sommer 1978 wechselte ich an die Universität Düsseldorf. Während meiner klinischen Semester entstanden die hier dargestellten Untersuchungen. Mein Medizinalpraktikantenjahr verbrachte ich an den städtischen Krankenanstalten in Krefeld. Im April 1983 bestand ich schließlich den letzten Teil des Staatsexamens.